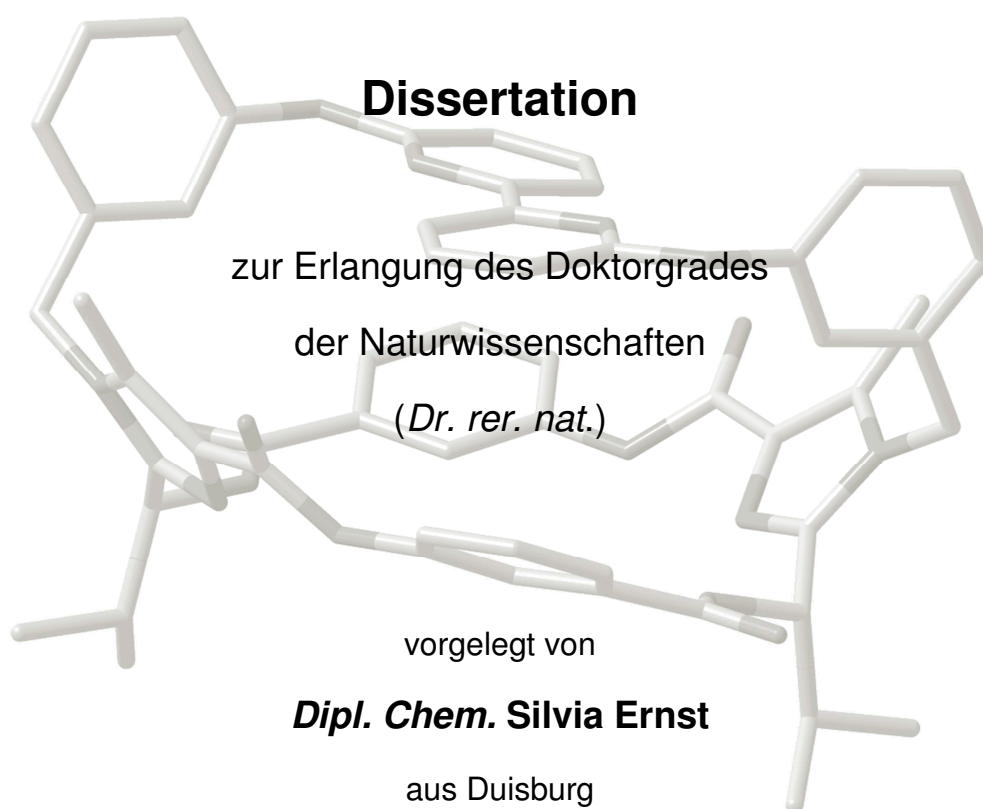

Kontrolle planarer und axialer Chiralität mittels cyclopeptidischer Klammern



Fakultät für Chemie
Institut für Organische Chemie
Universität Duisburg-Essen

2012

Gutachter: Prof. Dr. Gebhard Haberhauer
Prof. Dr. Georg Jansen
Vorsitzender: Prof. Dr. Bettina Siebers

Tag der Disputation: 06.06.2012

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbst verfasst und keine außer den angegebenen Hilfsmitteln und Quellen benutzt habe. Die Arbeit wurde weder in dieser noch in anderer Form einer anderen Universität als Prüfungsarbeit vorgelegt.

Essen, im März 2012

.....
(Silvia Ernst)

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Juli 2008 bis März 2012 im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Gebhard Haberhauer am Institut für Organische Chemie der Universität Duisburg-Essen angefertigt.

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
2. Summary.....	5
3. Einleitung.....	9
3.1. Wissenschaftlicher Hintergrund der Arbeit	9
3.1.1. Chiralität und Chiralitätspräterminierung	9
3.1.2. Molekulare Schalter und Motoren	14
3.1.3. Triphenylphosphin(oxid)e	19
3.2. Ziel der Arbeit.....	21
4. Experimenteller Teil	26
4.1. Klammersynthese.....	26
4.1.1. Allgemeine Vorbemerkungen	26
4.1.2. Synthese der C_2 -symmetrischen Valin-Klammer 1	26
4.1.3. Synthese der C_2 -symmetrischen <i>m</i> ABS-Klammer 2	27
4.2. Bipyridinsysteme	33
4.2.1. Allgemeine Vorbemerkungen	33
4.2.2. Synthese der <i>meta</i> -substituierten Bipyridinbrücke 4	33
4.2.3. Synthese der <i>para</i> -substituierten Bipyridinbrücke 5	34
4.2.4. Synthese der Scharniere 7 , 8 und 9	34
4.2.5. Untersuchung der Struktur und Schaltung der Scharniere 7 , 8 und 9	36
4.2.6. Synthese der alkinylierten Bipyridinbrücke 6	50
4.2.7. Versuch der Kupplung der alkinylierten Bipyridinbrücke an eine C_2 -symmetrische Klammer.....	51
4.3. Propellerphosphinsysteme	53
4.3.1. Allgemeine Vorbemerkungen	53
4.3.2. Synthese des Triarylphosphinoxids 14	53
4.3.3. Untersuchungen des Triarylphosphinoxids 14	54
4.3.4. Reduktion des Triarylphosphinoxids 14	60
4.3.5. Versuch der Synthese des Bis(biphenyl)arylphosphinoxids 48	61
4.4. Strukturuntersuchungen cyclopeptidischer Imidazol-Klammern	65
4.4.1. Allgemeine Vorbemerkungen	65
4.4.2. Strukturuntersuchung der Valin-Klammer 18	65
4.4.3. Untersuchung des Einflusses von Säure auf die Valin-Klammer 18	70
4.4.4. Synthese Amid-methylierter Klammern	72

4.4.5. Auswertung der spektroskopischen Daten der methylierten Klammern ...	74
4.4.6. Synthese der Ethanodiphenylen-überbrückten Klammer 17	82
4.4.7. Auswertung der spektroskopischen Untersuchungen des Ethanodiphenylensystems 17	84
4.4.8. Synthese und Untersuchung weiterer alkylierter Systeme	88
4.4.9. NH-ND-Austauschexperimente	93
5. Präparativer Teil	95
5.1. Verwendete Chemikalien	95
5.2. Verwendete Methoden	95
5.2.1. Dünnschichtchromatographie (DC)	95
5.2.2. Säulenchromatographie (SC)	95
5.2.3. Kernresonanzspektren (NMR)	95
5.3. Arbeitsvorschriften	97
5.3.1. Valin-Klammer 1	97
5.3.2. <i>m</i> ABS-Klammer 2	99
5.3.3. Bipyridinbrücke 4 (<i>meta</i> -substituiert)	111
5.3.4. Bipyridinbrücke 5 (<i>para</i> -substituiert)	115
5.3.5. Scharniersysteme 7-9 und Referenz 34	119
5.3.6. Alkinylierte Bipyridinbrücke 6	127
5.3.7. Phosphinoxid 14	133
5.3.8. Bis(biphenyl)arylphosphinoxid 48	135
5.3.9. Amid-methylierte Valin-Klammern 54 , 55 und 66	139
5.3.10. Ethanodiphenylenbrücke 17	146
6. Literatur	158
7. Anhang	163
7.1. Abkürzungsverzeichnis	163
7.2. Publikationen	165
7.3. Lebenslauf	166
7.4. Danksagung	168

1. Zusammenfassung

Bereits im 19. Jahrhundert beschäftigten sich Forscher wie *Biot*, *Pasteur* und *Le Bel* mit stereochemischen Phänomenen und legten Grundsteine auf dem Gebiet der Chiralität, welche Anfang des 20. Jahrhunderts begrifflich eingeführt wurde.^[1-3] Neben der zentralen Chiralität sind vor allem die axiale, planare und helicale Chiralität von Bedeutung, da deren Kontrolle in der Synthesechemie im Hinblick auf die Erzeugung von Wirkstoffen und in den letzten Jahren vor allem auch in der Nanotechnologie auf dem Gebiet der molekularen Schalter und Motoren eine wichtige Rolle spielt.^[4-13]

Die Kontrolle bzw. die Prädeterminierung von Chiralität steht schon seit Jahren im Mittelpunkt der Forschung von *Haberhauer et al.*^[6] Zur Chiralitätsinduktion werden hier neben C_3 -symmetrischen chiralen Oxazol- und Imidazolplattformen^[6a-c] vor allem die C_2 -symmetrische Imidazol-Valin-Klammer **1** verwendet (Abbildung 1.1), da diese aus einigen wenigen Grundbausteinen im Grammmaßstab hergestellt werden kann und sich aufgrund der zwei imidazolischen Verknüpfungsstellen zur Induktion von Chiralität in überbrückenden achiralen Einheiten eignet. Auch im Rahmen dieser Arbeit wurde die Valin-Klammer **1** zur Chiralitätsinduktion verwendet. Außerdem wurde das größere Cyclopeptid **2**, im Folgenden auch *m*ABS-Klammer genannt, synthetisiert und ebenfalls zur Chiralitätsinduktion eingesetzt.

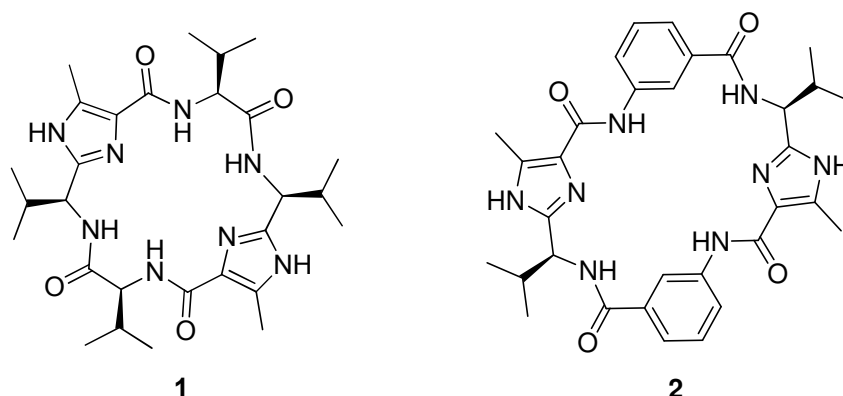


Abbildung 1.1: Imidazol-Valin-Klammer **1** und *m*ABS-Klammer **2**.

Das von *Haberhauer* im Jahr 2008 dargestellte Bipyridin-Scharnier^[15], welches auf einer unidirektionalen Schaltung mittels zweiwertiger Kupferionen beruht, bot einen guten Ausgangspunkt für weitere Experimente und Untersuchungen. So stellte sich die Frage, ob es möglich ist, die Höhe der Amplitude, welche beim Schließen und

Öffnen des Scharniers durchlaufen wird, zu variieren. Zunächst wurden verschiedene Bipyridin-Brückenmoleküle synthetisiert und mit den chiralen Klammern **1** und **2** zur Reaktion gebracht, um weitere Scharniersysteme (**7-12**) zu erhalten (Abbildung 1.2).

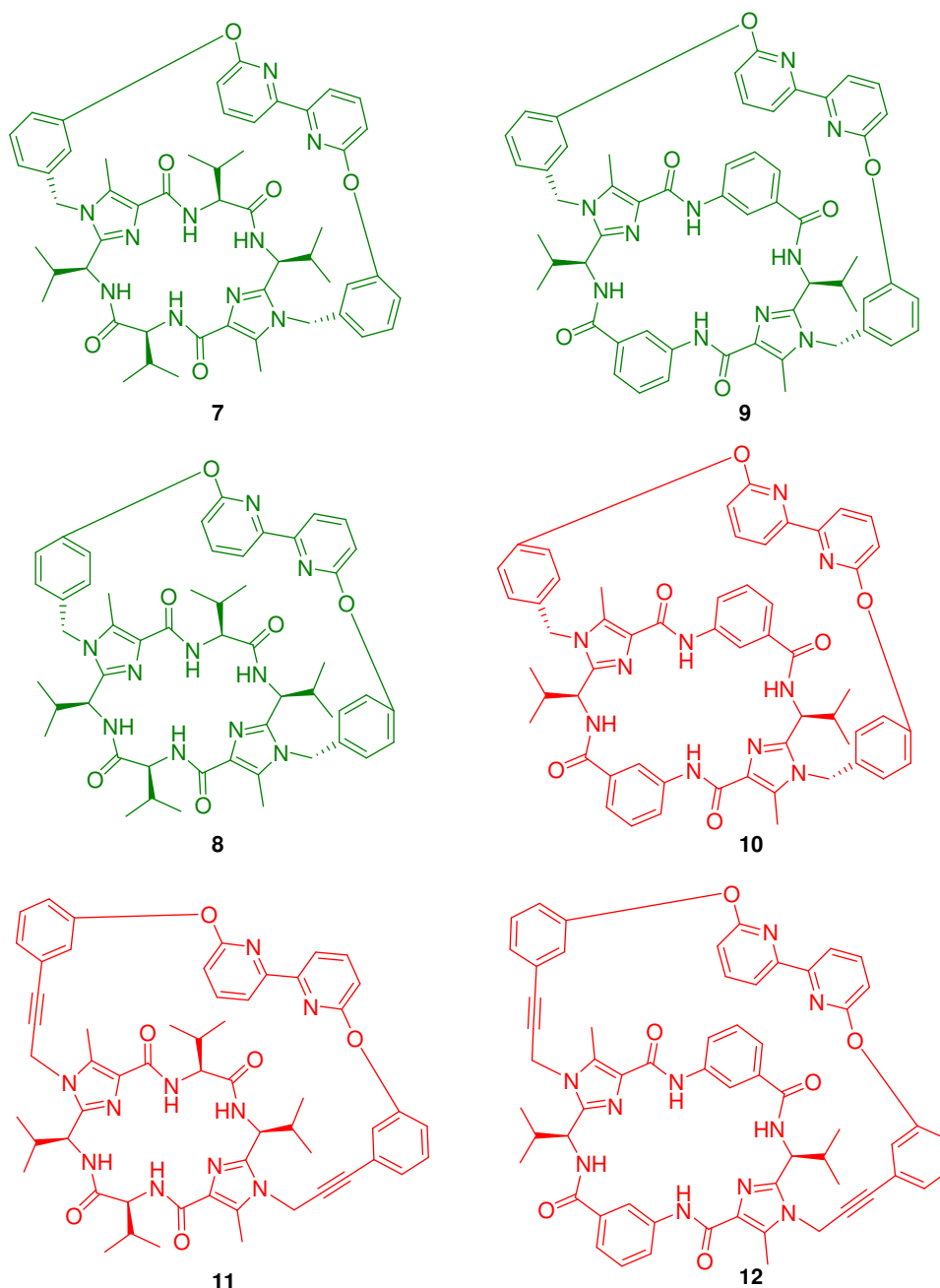


Abbildung 1.2: Scharniersysteme **7-12**.

Dabei stellte sich heraus, dass lediglich die Scharniere **7-9** präparativ zugänglich waren. Die Analyse der räumlichen Struktur dieser Systeme erfolgte NMR-spektroskopisch mittels NOESY-Spektren sowie über DFT-Rechnungen (B3LYP/6-31G*) und ergab für alle Scharniere eine *S*-Konfiguration der Bipyridineinheit. Die Systeme wurden dann im Hinblick auf die Komplexierung diverser zweiwertiger Metallionen (Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Hg^{2+}) in verschiedenen Lösungsmitteln

(Dichlormethan, Acetonitril und Methanol) CD- und UV-spektroskopisch untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass sich alle Scharniere am besten in Dichlormethan von Zn^{2+} komplexieren lassen, während in Acetonitril keine Komplexbildung und in Methanol ausschließlich eine Komplexbildung von Hg^{2+} stattfindet. Die Bewegungsamplitude der Scharniere wurde anhand der Rotverschiebung der Bipyridin* M^{2+} -UV-Banden und mit DFT-Rechnungen abgeschätzt. Für **7** ergab sich eine maximale Amplitude von etwa 180° , für **8** von 45° und für **9** von 190° . Die Schaltung der Scharniere lässt sich also durch ihren Aufbau, die Wahl des Lösungsmittels und die Verwendung des Metallions variieren.

Die Kontrolle von Chiralität steht auch im Mittelpunkt der asymmetrischen Katalyse, in der häufig chirale Phosphin(oxid)e in Kombination mit Metallen zum Einsatz kommen.^[5, 17-19] Der Erhalt eines konfigurationsstabilen Triarylphosphin(oxid)s ohne Metallkomplexbildung stellt jedoch weiterhin eine Schwierigkeit dar.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Klammer **1** erfolgreich zur Synthese eines konfigurationsstabilen Triarylphosphins eingesetzt. Dazu wurde sie zum chiralen Phosphinoxid **14** umgesetzt und strukturell mittels NMR- und CD-Spektroskopie untersucht. Der Vergleich mit theoretischen Berechnungen (B3LYP/6-31G*) ergab, dass **14** ausschließlich als (*MMM*)-**14** vorliegt. Die Reduktion zum Phosphin **42** wurde ebenfalls durchgeführt, allerdings zeigten NMR-Experimente, dass **42** zu schneller Reoxidation neigt, weshalb weitere Untersuchungen entfielen.

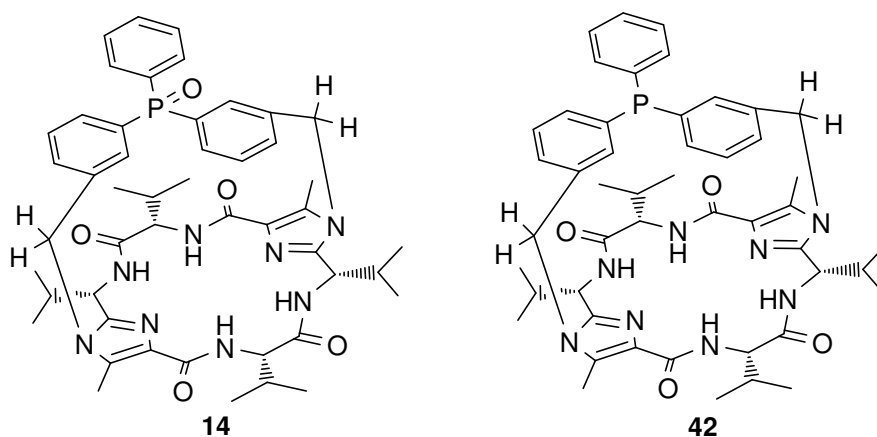


Abbildung 1.3: Chirales Phosphinoxid **14** und Phosphin **42**.

Da der Klammer **1** eine zentrale Rolle bei der Chiralitätskontrolle zukommt, wurde sie im Rahmen dieser Arbeit im Hinblick auf ihre Konformation und mögliche Konformationsveränderung untersucht. Als Methoden dienten wieder die NMR-, CD-

und UV-Spektroskopie sowie der Vergleich mit theoretischen Befunden (B3LYP/6-31G*). Es zeigte sich, dass sich die Konformation der Klammer selbst im recht sauren Milieu nicht nennenswert verändert. Durch eine Alkylierung der Amide, welche zu den Klammern **54** und **55** führte, konnte eine Strukturveränderung des Cyclopeptidgerüsts hervorgerufen werden, welche mit einem „Umklappen“ der Isopropylgruppen einhergeht, die zu den alkylierten Amidgruppen benachbart sind. Die Strukturveränderung im Rahmen des Alkylierungsprozesses konnte auch anhand des überbrückten Systems **17** nachgewiesen werden.

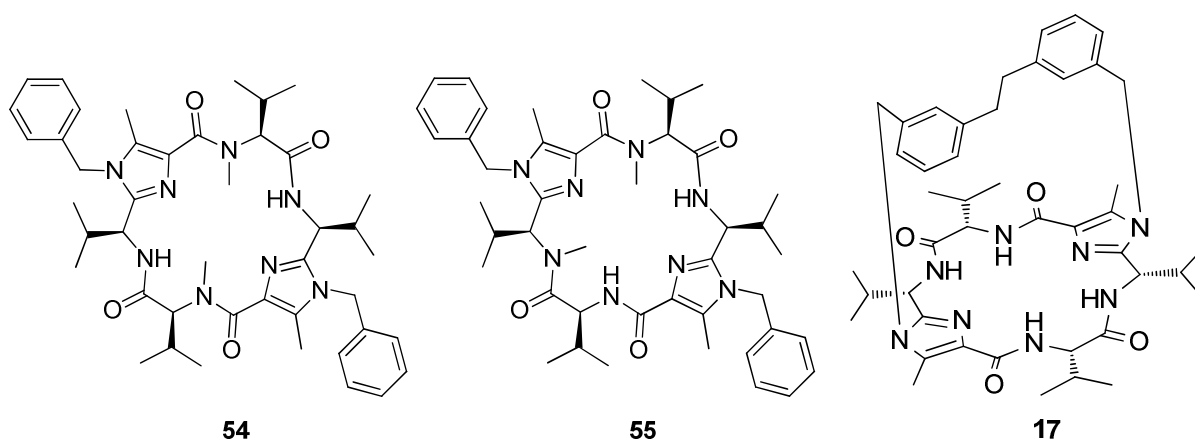


Abbildung 1.4: Methylierte Klammern **54** bzw. **55** und Ethanodiphenylensystem **17**.

2. Summary

Already in the 19th century scientists like *Biot*, *Pasteur* and *Le Bel* dealt with stereochemical phenomena and did basic work in the field of chirality which was conceptionally introduced in the beginning of the 20th century.^[1-3] Beside central chirality, especially axial, planar and helical chirality attract a great attention because their control is important for creating pharmacological agents and as well for developing nanoswitches and -motors.^[4-13]

For years, the predetermination of chirality is in the focus of research in the group of *Haberhauer et al.*^[6] Apart from C_3 -symmetric chiral oxazole- and imidazole-containing cyclopeptides^[6a-c] the C_2 -symmetric imidazole valine clamp **1** (Figure 2.1) is mainly used for chirality induction because it can be synthesized in a gram scale from a few basic building blocks. Because of the two imidazolic link-up positions cyclopeptide **1** is suitable for the induction of chirality in achiral bridging units. So even in this work valine clamp **1** is used for chirality induction. Besides the bigger cyclopeptide **2**, in the following also called *mABS* clamp, was synthesized and as well used for chirality induction.

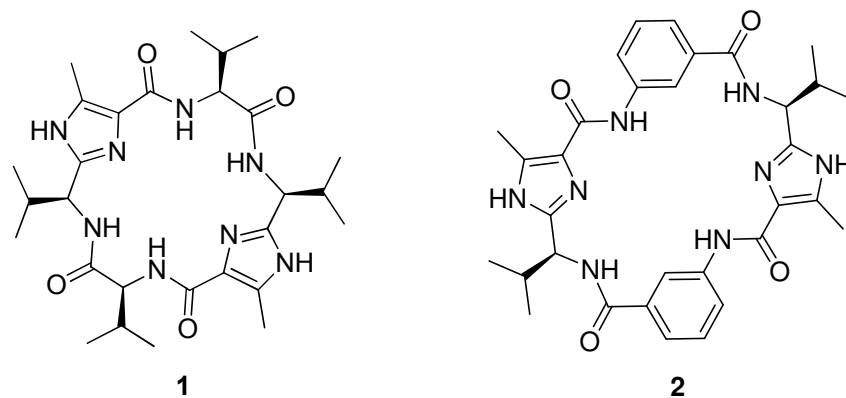


Figure 2.1: Imidazole valine clamp **1** and *mABS* clamp **2**.

The bipyridine hinge^[15] which was presented by *Haberhauer* in 2008 and is based on a unidirectional switching by divalent copper ions was a good initial point for further experiments and investigations. So the question was, if it is possible to adjust the height of the amplitude that is passed through during the open-close motion. First some different bridging bipyridine molecules were synthesized and brought to reaction with **1** and **2** to get further hinge systems (**7-12**).

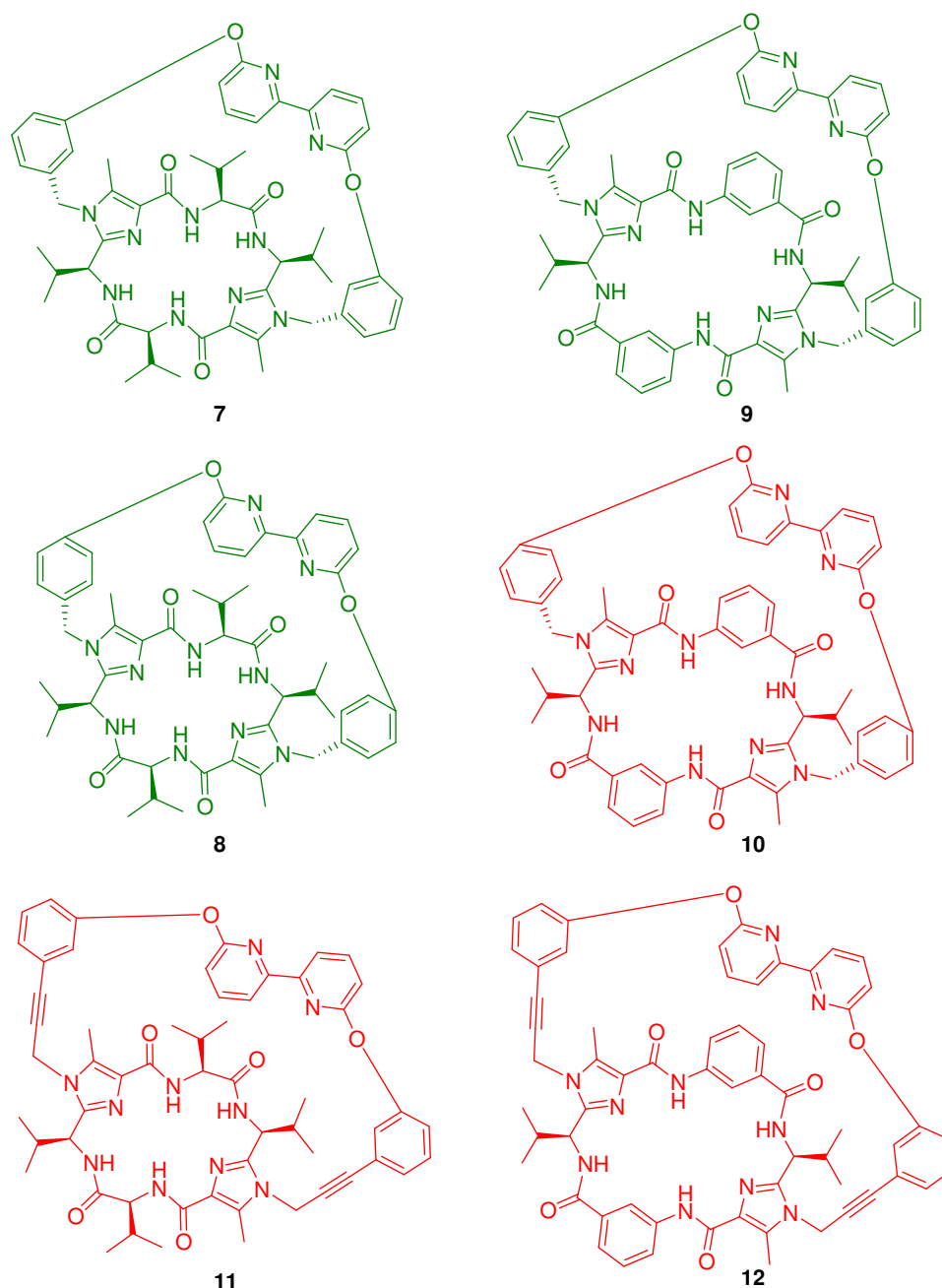


Figure 2.2: Hinge systems 7-12.

It was found out that only the hinges **7-9** were preparatively accessible. The structural investigations of these systems were carried out by NMR spectroscopy (NOESY spectra) and by DFT calculations (B3LYP/6-31G*). For all systems an *S* configuration for the bipyrindine unit was found. Moreover, the systems were analyzed by CD and UV spectroscopy with regard to the complexation of some divalent metal ions (Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Hg^{2+}) in different solvents (dichloromethane, acetonitrile and methanol). The best complexation for all the hinges was observed with Zn^{2+} in dichloromethane, whereas no complexation occurred in acetonitrile and in methanol only Hg^{2+} was complexed. The motion amplitude of the hinges was estimated by the bathochromic

shift of the bipyridine* M^{2+} UV bands and DFT calculations. For **7** a maximum amplitude of 180° was found, **8** shows an amplitude of 45° and **9** of 190° . The results show that the switching of the hinges can be varied by their structural composition, the choice of the solvent and the use of different metal ions.

Furthermore, the control of chirality is also important in the field of asymmetric catalysis in which chiral phosphanes or their oxides are used in combination with metal ions.^[5, 17-19] Nevertheless, it is still difficult to obtain a configurationally stable triaryl phosphane (oxide) without metal complexation.

In this work clamp **1** was successfully used to obtain the configurationally stable phosphane oxide **14** which was structurally analyzed by NMR and CD experiments. Comparing the synthesized structure to calculated structures (B3LYP/6-31G*) it was found out that **14** is exclusively existent as (*MMM*)-**14**. Moreover, **14** was reduced to **42**, but the NMR experiments showed that **42** tends to reoxidize, so that no further investigations were carried out.

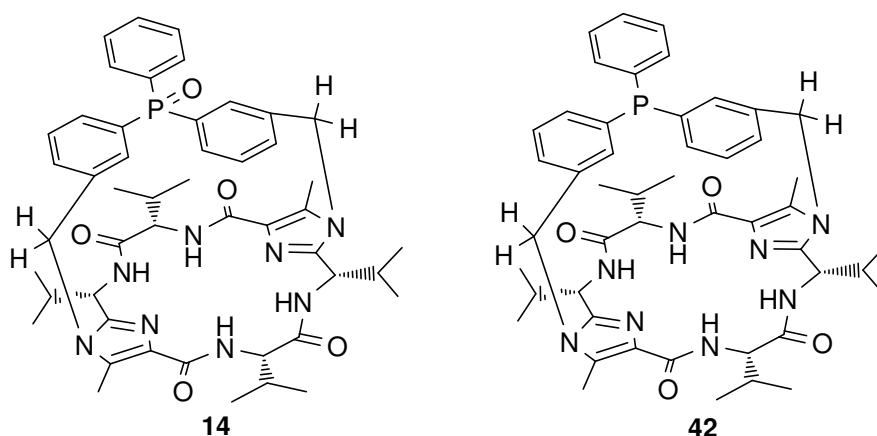


Figure 2.3: Chiral phosphane oxide **14** and phosphane **42**.

Because clamp **1** plays a central role in chirality control, its conformation and possible structural changes were also analyzed in this work. The used investigation methods are again NMR, CD and UV spectroscopy and the results were compared to theoretical data (B3LYP/6-31G*). It could be shown that even in a quite acidic environment no notable conformational change takes place. However, a structural change of the cyclopeptidic scaffold was effected by amide alkylation which led to the clamps **54** and **55**. This change is based on a turning process of the isopropyl groups which are adjacent to the alkylated amides. The structural change of the scaffold could also be proved by alkylation of the bridged system **17**.

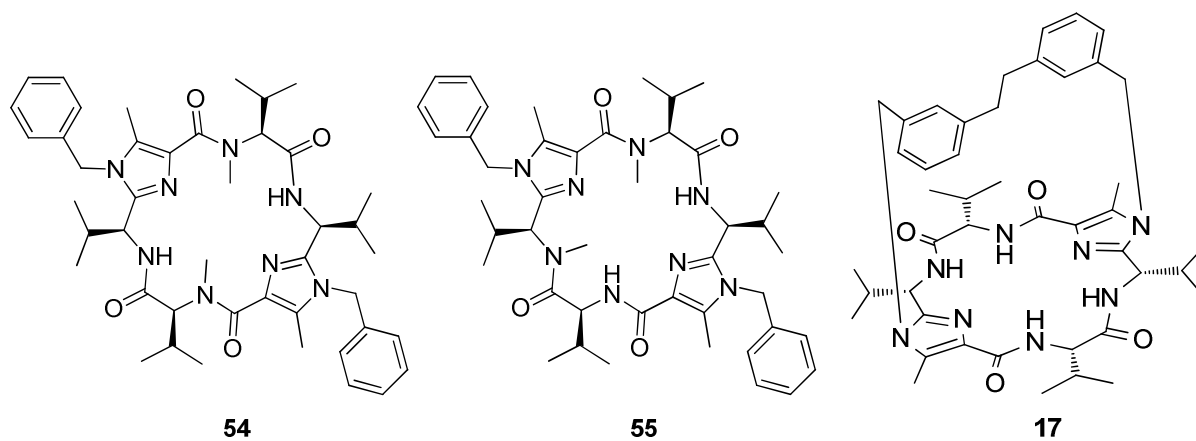


Figure 2.4: Methylated clamps **54** and **55** and the bridged system **17**.

3. Einleitung

3.1. Wissenschaftlicher Hintergrund der Arbeit

3.1.1. Chiralität und Chiralitätsprädeteminierung

Seit Anfang des 19. Jahrhunderts beschäftigen sich Forscher mit stereochemischen Phänomenen.^[1] Anfangs existierten zwar noch keine genauen Kenntnisse der Molekülstruktur, aber bereits 1815 entdeckte der Franzose *Biot* die natürliche optische Aktivität von Campher, Saccharose und Weinsäure. Eine weitere Grundsteinlegung auf dem Gebiet der Stereochemie fand 1848 durch *Pasteur* statt, der die Racematspaltung von Ammoniumnatriumtartrat durchführte und schlussfolgerte, dass die optische Aktivität der Moleküle auf deren Spiegelbildlichkeit zurückzuführen sein muss. 1874 veröffentlichten *van't Hoff* und *Le Bel* unabhängig voneinander den tetraedrischen Bau gesättigter Kohlenstoffverbindungen, was letztlich als Grundlage für die zentrale Chiralität dient: Wenn vier verschiedene Atome oder Atomgruppen tetraedisch um ein Kohlenstoffatom angeordnet sind, gibt es zwei strukturelle Anordnungen, die sich wie Bild und Spiegelbild verhalten (Abbildung 3.1).

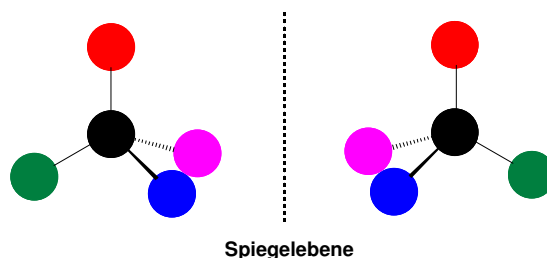


Abbildung 3.1: Spiegelbildliche, tetraedisch koordinierte Strukturen.

Der Begriff der Chiralität (Händigkeit) wurde am Anfang des 20. Jahrhunderts von *Lord Kelvin* eingeführt, der definierte: „*I call any geometrical figure, or group of points, chiral, and say it has chirality, if its image in a plane mirror, ideally realized, cannot be brought to coincide with itself.*“^[2]

Liegen Moleküle mit gleicher Summenformel vor, so bezeichnet man diese als Isomere. Isomere lassen sich wiederum in zwei Gruppen unterteilen: Konstitutionsisomere und Stereoisomere. Konstitutionsisomere weisen zwar dieselbe Summenformel auf, unterscheiden sich jedoch in ihrem Aufbau, also der Reihenfolge, in der die Atome miteinander verknüpft sind. Stereoisomere besitzen

denselben Aufbau, zeigen jedoch unterschiedliche räumliche Anordnungen. Zwei Anordnungen, die sich wie Bild und Spiegelbild verhalten, werden als Enantiomere bezeichnet, alle anderen Stereoisomere bezeichnet man als Diastereomere. In Abbildung 3.2 ist eine Übersicht mit einfachen Beispielen dargestellt.

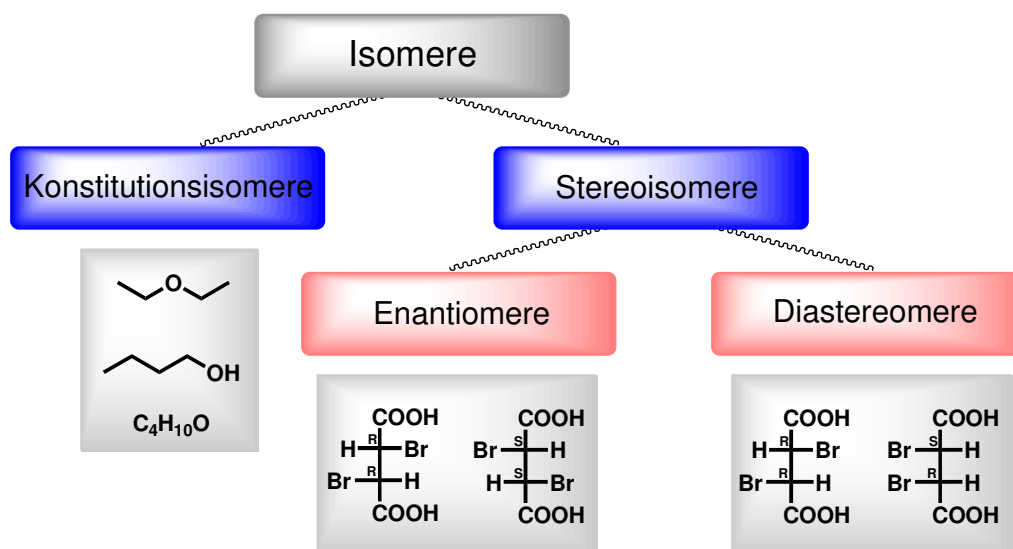


Abbildung 3.2: Übersicht über die verschiedenen Isomerformen.

Neben der oben erwähnten zentralen Chiralität, welche die Anordnung von verschiedenen Substituenten um ein stereogenes Zentrum beschreibt, kann auch eine axiale, planare oder helicale Chiralität auftreten. Bei der axialen Chiralität besteht das stereogene Element aus einer Achse, bei planarer Chiralität bildet eine Ebene die stereogene Einheit, und von helicaler Chiralität spricht man, wenn die strukturelle Anordnung in Form einer Helix vorliegt. Einfache Beispiele sind in Abbildung 3.3 aufgeführt.

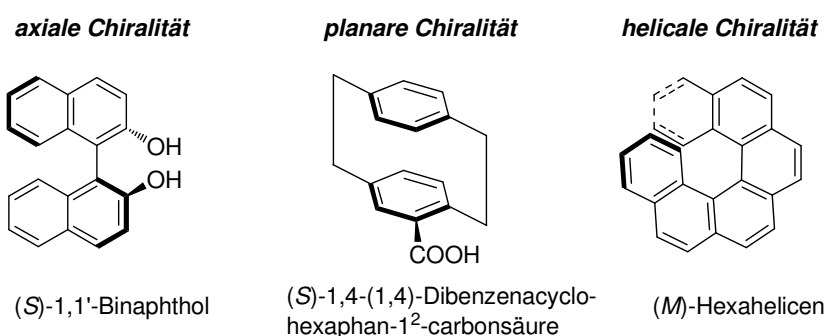


Abbildung 3.3: Darstellung der verschiedenen Chiralitätsformen.

Die Beschreibung der Konfiguration einer Verbindung erfolgt nach dem sogenannten *CIP*-System^[3], das nach den Begründern *Cahn*, *Ingold* und *Prelog* benannt wurde und auf der Prioritätenfolge der Substituenten um eine stereogene Einheit beruht. Dabei haben Atome mit höherer Ordnungszahl eine höhere Priorität. Die Bestimmung der Konfiguration erfolgt nun so, dass der rangniedrigste Substituent vom Betrachter weg weist und geschaut wird, ob bei absteigender Prioritätenfolge die restlichen Substituenten im oder gegen den Uhrzeigersinn angeordnet sind. Die Anordnung im Uhrzeigersinn wird als *R*-, die Anordnung gegen den Uhrzeigersinn als *S*-Konfiguration bezeichnet. Abbildung 3.4 zeigt die Konfigurationsbestimmung anhand eines einfachen Beispiels.

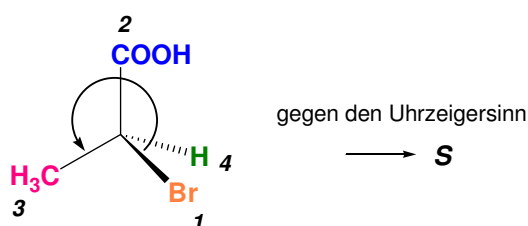


Abbildung 3.4: Konfigurationsbestimmung am Beispiel von 2-Brompropansäure.

Bei Verbindungen axialer Chiralität werden die gleichen Deskriptoren verwendet, welche mit dem Index a (für axial) versehen werden. Neben R_a und S_a werden auch die Bezeichnungen P und M verwendet, wobei R_a und M bzw. S_a und P einander entsprechen. Die Bestimmung der vorliegenden Konfiguration erfolgt mit Hilfe des *CIP*-Systems aus der *Newman*-Projektion. Abbildung 3.5 zeigt dies anhand von (S_a)-1,1'-Binaphthol.

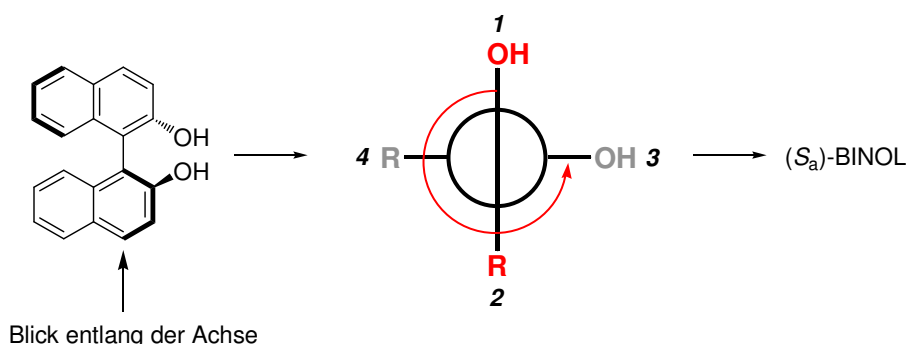


Abbildung 3.5: Bestimmung der axialen Chiralität am Beispiel von BINOL.

Für planar-chirale Verbindungen werden analog die Deskriptoren R_p und S_p verwendet, welche den Bezeichnungen P und M entsprechen. Abbildung 3.6 veranschaulicht die Bestimmung des stereogenen Zentrums anhand von 1,4-(1,4)-Dibenzencyclohexaphan-1²-carbonsäure.

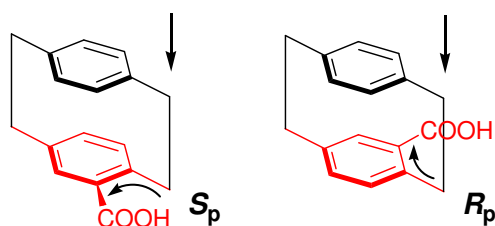


Abbildung 3.6: Enantiomere der 1,4-(1,4)-Dibenzencyclohexaphan-1²-carbonsäure.

Für helical-chirale Strukturen werden nur die Bezeichnungen *M* (für minus, gegen den Uhrzeigersinn) und *P* (für plus, mit dem Uhrzeigersinn) verwendet. Abbildung 3.7 zeigt das (*M*)-Hexahelicen.

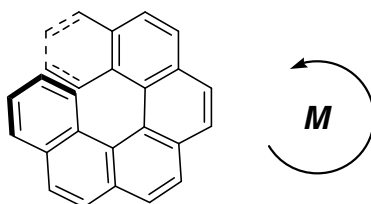


Abbildung 3.7: Darstellung des (*M*)-Hexahelicens.

Die Kontrolle von Chiralität spielt in der Synthesechemie schon seit langem eine wichtige Rolle. So ist z. B. die Wirkung vieler pharmakologischer Erzeugnisse auf ihre definierte Chiralität (d. h. das Vorliegen eines Enantiomers) zurückzuführen. Als Beispiel sei hier der β -Blocker Propanolol genannt, dessen aktive Form (Eutomer) das *S*-Enantiomer (Abbildung 3.8) ist.^[4]

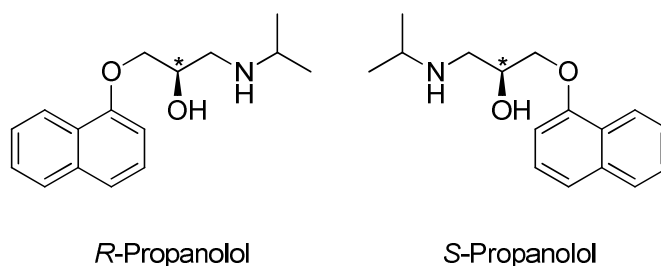
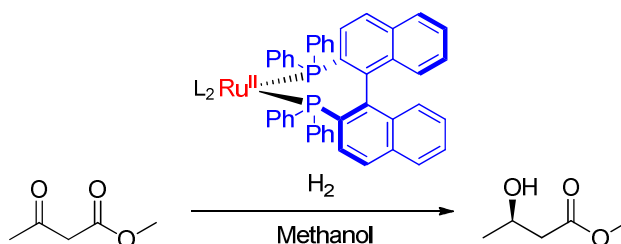


Abbildung 3.8: Enantiomere des Propanolols.

Der Erhalt enantiomerenreiner Produkte kann durch Chiralitätsprädetermination erfolgen. Dabei werden bereits vorhandene chirale Informationen durch inter- bzw. intramolekulare Wechselwirkungen übertragen (Chiralitätstransfer bzw. Chiralitätsinduktion). Im Rahmen der asymmetrischen Katalyse mit Metallorganen, z. B. bei der asymmetrischen Hydrierung von β -Ketoestern mit Ruthenium-BINAP-Komplexen nach *Noyori et al.*^[5], wird durch den chiralen Katalysator eine Reaktionsumgebung geschaffen, die nur die Entstehung eines Isomers zulässt.



Schema 3.1: Enantioselektive Darstellung von 3-Hydroxybutansäuremethylester mit (*R*)-BINAP-Ru(II) nach *Noyori et al.* (Enantiomerenüberschuss >99%).^[5]

In den letzten Jahren gelang es *Haberhauer et al.* mittels C_3 -symmetrischer chiraler Imidazol- und Oxazol-haltiger Cyclopeptide ebenfalls Chiralität zu prädeteminieren.^[6] In Abbildung 3.9 sind die beiden häufig verwendeten Imidazol- und Oxazol-Plattformen dargestellt.

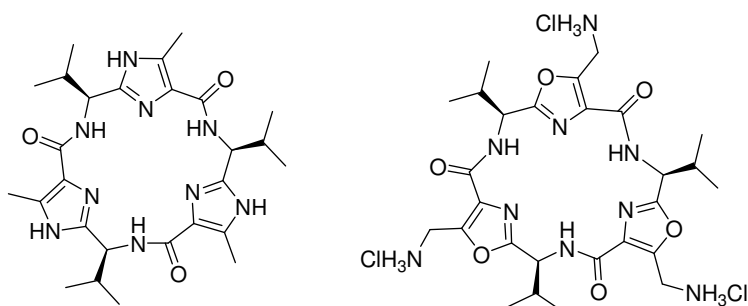


Abbildung 3.9: C_3 -symmetrische Imidazol- und Oxazol-Plattform.

Durch die Verknüpfung der chiralen Cyclopeptide mit verschiedenen Rezeptorarmen konnten präorganisierte Strukturen erhalten werden, welche zum Beispiel zur diastereoselektiven Darstellung von Metallkomplexen^[6a] oder zur enantioselektiven Bindung von chiralen Ammoniumsalzen^[6b] genutzt werden können. Die Induktion von Chiralität durch Oxazol-Cyclopeptide ermöglicht außerdem die Bildung konfigurationsstabiler Triarylphosphine^[6c] (siehe auch Kapitel 3.1.3.).

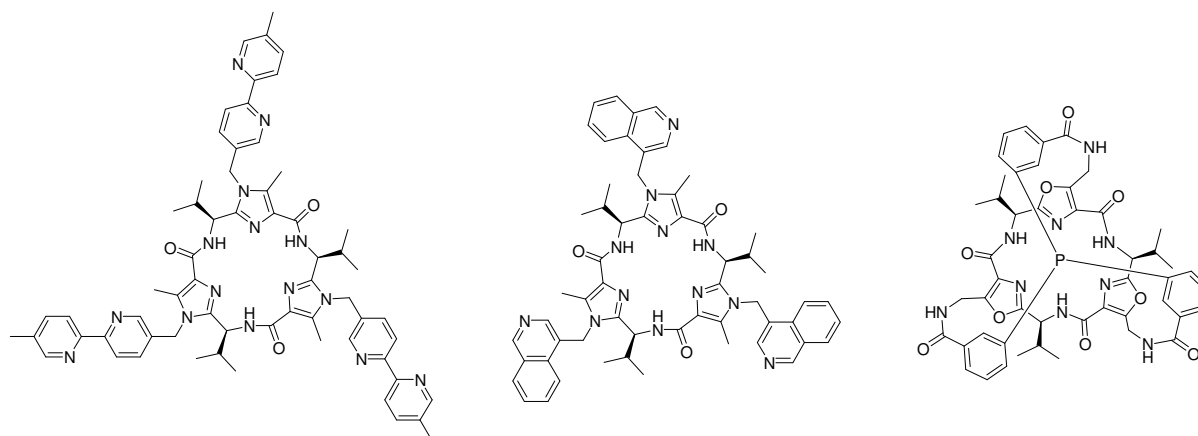


Abbildung 3.10: System zur Darstellung von Metallkomplexen (links); Molekül zur Bindung chiraler Ammoniumsalze (mittig); konfigurationsstabiles Triarylphosphin (rechts).

Neben der Chiralitätsprädeterminierung durch C_3 -symmetrische Systeme konnten *Haberhauer et al.* zeigen, dass auch die C_2 -symmetrische Klammer **1** zur Chiralitätskontrolle verwendet werden kann^[7a] und die Herstellung unidirektionaler molekularer Schalter^[7b, 7c] und komplexerer Systeme^[7d, 7e] möglich ist.

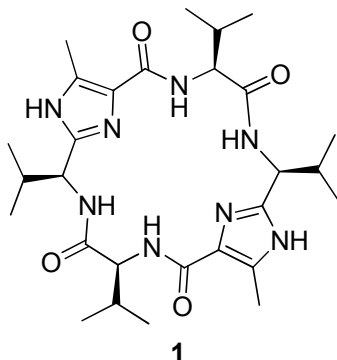


Abbildung 3.11: C_2 -symmetrische Imidazol-Klammer **1**.

3.1.2. Molekulare Schalter und Motoren

Im Hinblick auf die Nachahmung und das Verständnis biochemischer Prozesse gewann die Entwicklung molekularer Motoren und Schalter, die durch externe Stimulation gezielt eine Bewegung vollführen können, in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung.^[8] Eine Vielzahl molekularer Apparate wurde bereits entwickelt, z. B. Rotoren^[9], Shuttles^[10], Schalter^[11], Pinzetten^[12] usw., aber nur wenige Systeme weisen eine unidirektionale Bewegung auf, welche durch eine extern stimulierte Änderung der Konfiguration oder Konformation kontrolliert werden kann. Eine synchronisiert ablaufende unidirektionale Bewegung ist jedoch die Voraussetzung für jeden molekularen Motor, da nur bei diesem Prozess Arbeit verrichtet und Energie gewonnen werden kann, welche zur Erledigung einer Aufgabe nutzbar ist. Da Arbeit als Produkt aus Kraft und Weg definiert ist, wird sie umso größer, je länger der Weg und je größer die Kraft ist, die entlang dieses Weges wirkt. Für molekulare Systeme, bei denen durch einen externen Stimulus eine synchronisierte unidirektionale Bewegung einer Komponente relativ zu einer anderen erfolgt, bedeutet dies, dass umso mehr Arbeit geleistet wird, je höher die Bewegungsamplitude und je stärker der Stimulus ist. Mögliche Stimulanzen, durch die es zur Ausführung einer unidirektionalen Bewegung kommen kann, sind z. B. Licht oder Metallionen. Abbildung 3.12 zeigt eines der Motor-Systeme, die von *Feringa et al.* kreiert wurden und durch Licht und Wärme zur Rotationsbewegung gebracht werden können.^[9a]

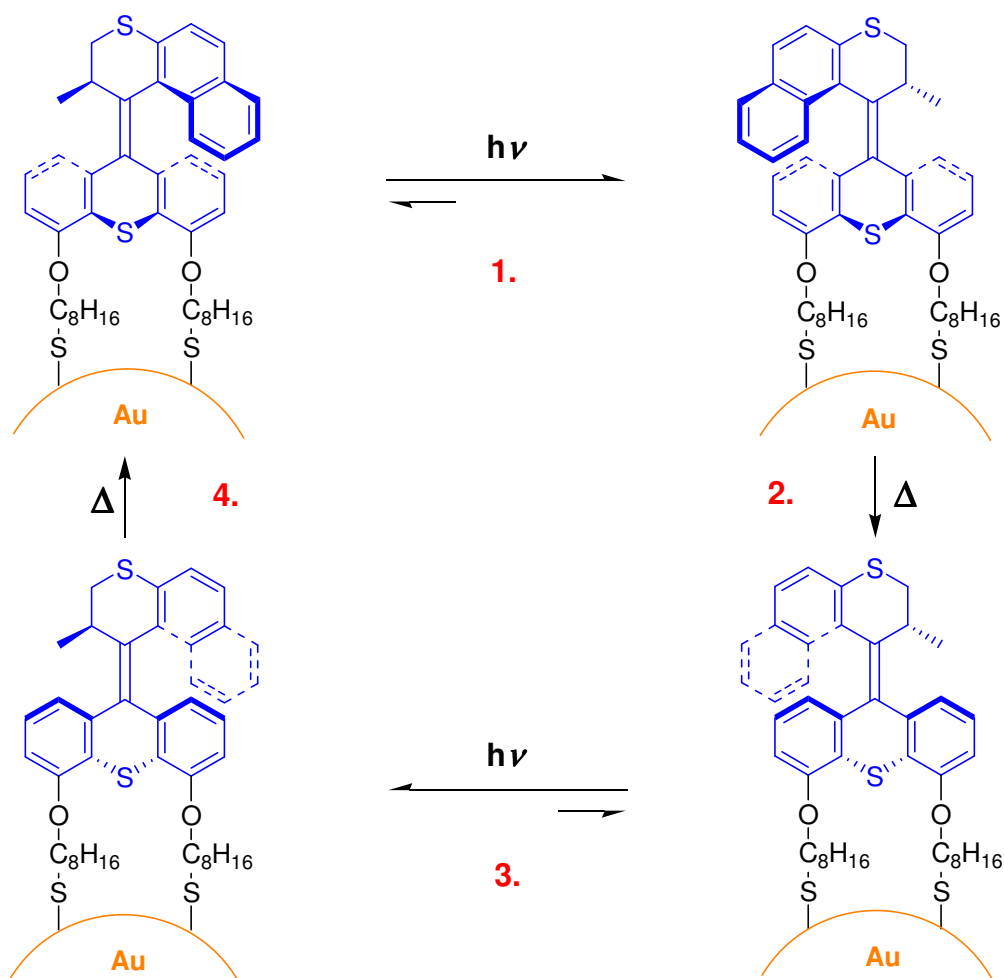


Abbildung 3.12: Molekularer Motor von *Feringa et al.*

Ein weiteres Beispiel für ein System mit lichtinduziertem unidirektionalem Bewegungsmechanismus ist die molekulare Schere^[13] (Abbildung 3.13) von *Aida et al.*, deren Scherenhälften nach Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge $\lambda = 350$ nm eine Bewegung mit einer Amplitudenhöhe von 49° vollführen. Der molare Umsatz beträgt hierbei 89%.

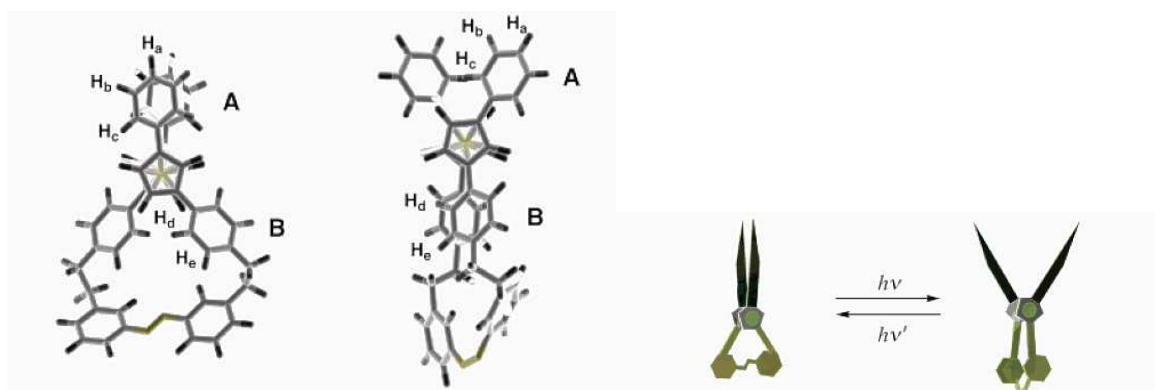


Abbildung 3.13: Molekulare Schere von *Aida et al.*

Ein System mit einer erheblich höheren relativen Amplitude von etwa 180° und nahezu quantitativem Umsatz kann durch die Verwendung von 2,2'-Bipyridinen erhalten werden.^[14]

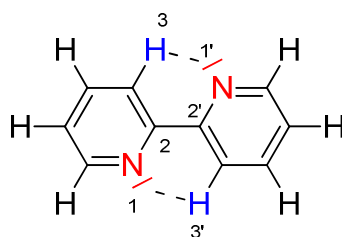


Abbildung 3.14: Strukturformel des unsubstituierten 2,2'-Bipyridins.

Diese Bipyridine können einfach und effektiv geschaltet werden, indem zweiwertige Metallionen hinzugefügt werden. Dabei bilden sich stabile Komplexe, so dass ein kompletter Umsatz möglich ist. Außerdem kann das Bipyridin leicht wieder in den Ursprungszustand zurückgeschaltet werden, indem ein stärkerer Komplexbildner (z. B. Cyclam), welcher das Metallion bindet, verwendet wird. Somit ist die Wiederholung des Schaltvorgangs unbegrenzt. Die treibende Kraft des Öffnungsprozesses ist die gegenseitige Abstoßung der Protonen H3 und H3' (blau in Abbildung 3.14) sowie die Abstoßung der freien Elektronenpaare der Stickstoffatome (rot in Abbildung 3.14). Außerdem bildet sich eine Wasserstoffbrücke zwischen N1 und H3 bzw. N1' und H3', welche die Planarität des Bipyridins begünstigt.

Bereits in den Jahren 1979 und 1984 berichteten *Rebek et al.* die effektive Nutzung von 2,2'-Bipyridinen als Rotationseinheiten in allosterischen Rezeptoren^[14h-i] (Abbildung 3.15) und auch andere Gruppen benutzen Bipyridine als schaltbare Elemente.^[14a-g]

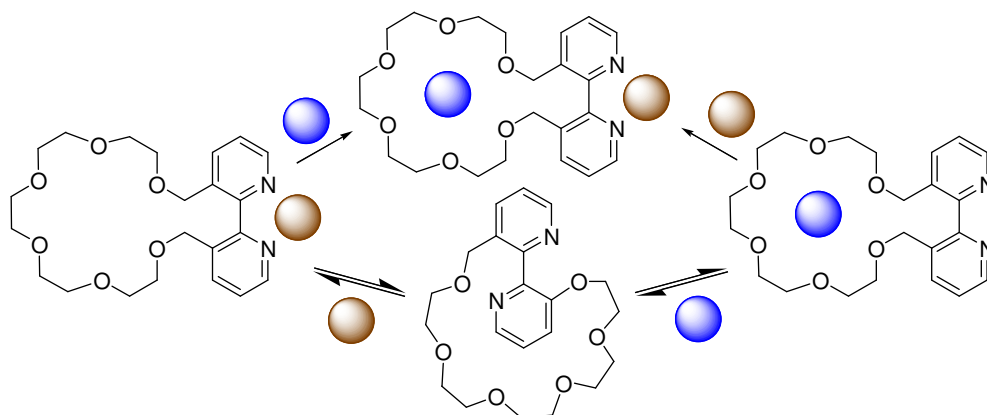


Abbildung 3.15: Allosterischer Bipyridin-Rezeptor von *Rebek*. Blaue Kugel: Alkalimetallion; braune Kugel: Übergangsmetallion.

Die folgende Abbildung illustriert allgemein die Schaltung eines 2,2'-Bipyridins durch Metallionen- und Cyclamzugabe.

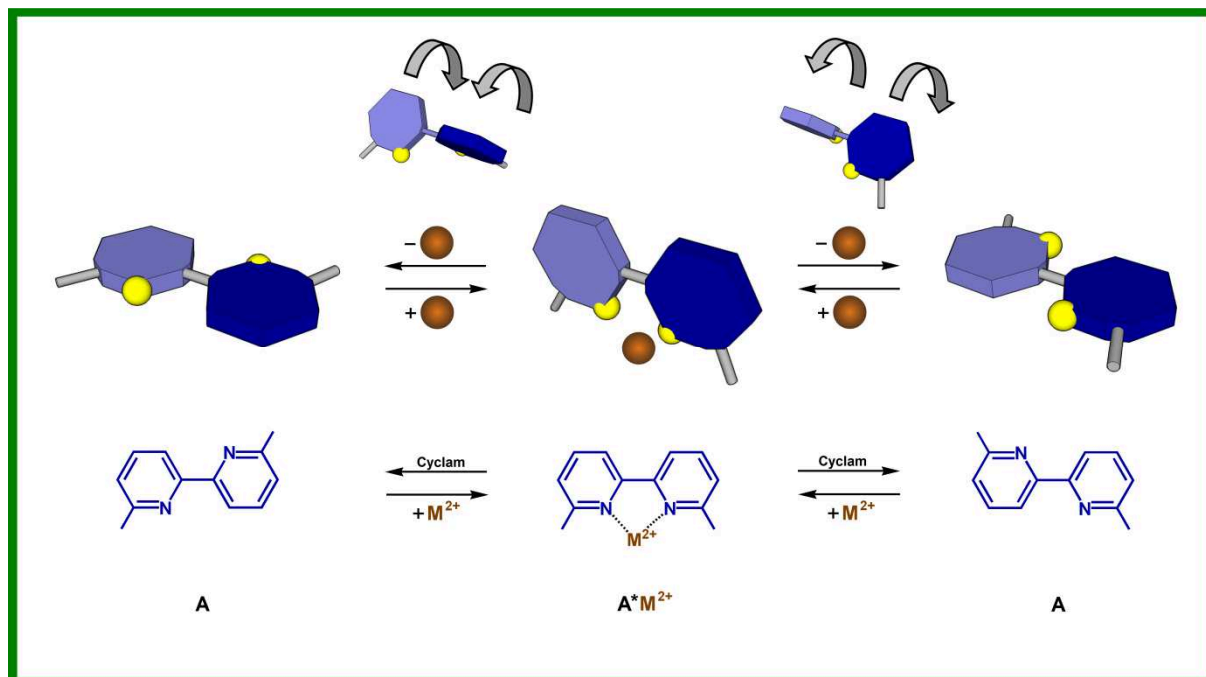


Abbildung 3.16: Schematische Darstellung des 2,2'-Bipyridins **a** mit bidirektionalem Öffnungs-Schließ-Mechanismus.

Die Abbildung zeigt, dass das 2,2'-Bipyridinsystem in zwei Anordnungen vorliegt, der offenen Form **a** mit einem N1-C2-C2'-N1'-Diederwinkel von etwa 180° und der komplexierten Form **a*** M^{2+} mit einem Diederwinkel von 0° . Der Übergang von einem Zustand in den anderen kann allerdings über zwei Wege erfolgen, d. h. die Richtung der Drehbewegung kann nicht kontrolliert werden; es liegt ein bidirektionaler Prozess vor.

Das berechnete Energieprofil des 2,2'-Bipyridins **a** in Abbildung 3.17 zeigt, dass – ausgehend von 0° – bei der Änderung des N1-C2-C2'-N1'-Diederwinkels in jeder Rotationsrichtung (+ und -) zwei Minima durchlaufen werden.

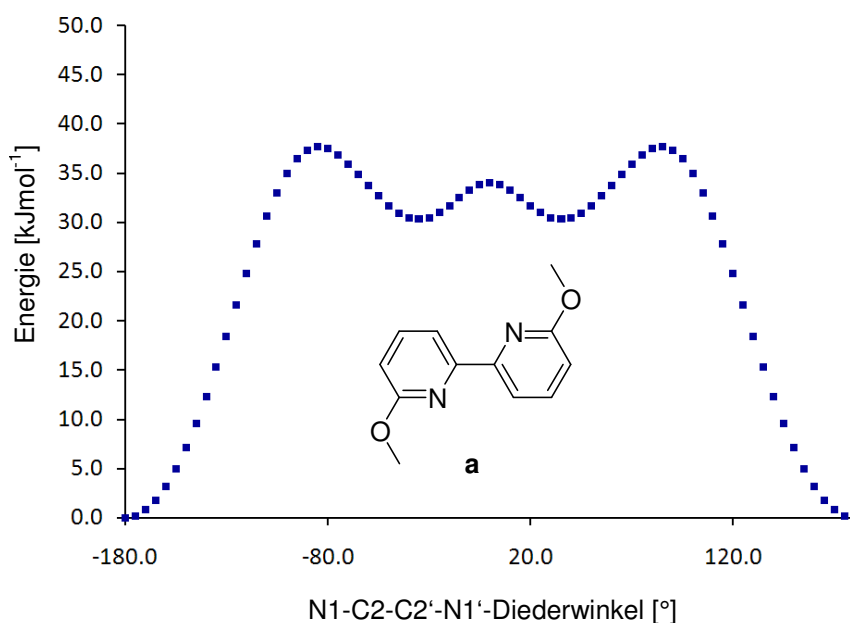


Abbildung 3.17: Energieprofil (B3LYP/6-31G*) des 6,6'-Dimethoxy-2,2'-bipyridins **a** in Abhängigkeit vom N1-C2-C2'-N1'-Diederwinkel.

Die Minima bei +35.2° und -35.2° können den axial chiralen Konfigurationen S_a und R_a zugeordnet werden. Allerdings werden diese aufgrund der hohen Energie im Vergleich zu den beiden planaren Anordnungen bei 180° bzw. -180° (welche in bidirektional rotierbaren Bipyridinen einander entsprechen) nicht eingenommen.

Im Jahr 2008 gelang es *Haberhauer et al.* ein System zu kreieren, in dem die Bewegung des Bipyridins unidirektional erfolgt. Es wurde ein molekulares Scharnier^[15] synthetisiert, welches eine zentrale 2,2'-Bipyridineinheit besitzt, die durch Kupferionen geschaltet werden kann. Die Unidirektionalität der Bewegung wird hier durch die Fixierung an die C_2 -symmetrische Imidazol-Klammer **1** (vgl. Kapitel 3.1.1.) erreicht, welche eine planare Chiralität in der nicht-komplexierten Bipyridineinheit induziert. Nur eine Konfiguration (hier M , entspricht S_p) wird beim Öffnen der Einheit (Entfernung des Metallions) eingenommen, und der Schließprozess durch Hinzufügen von Metallionen kann ausschließlich aus dieser Konfiguration heraus erfolgen. Hier findet eine energetische Diskriminierung zugunsten des M -Isomers statt, so dass nur die Bewegung, welche im grün umrandeten Bereich von Abbildung 3.18 dargestellt ist, vollzogen wird.

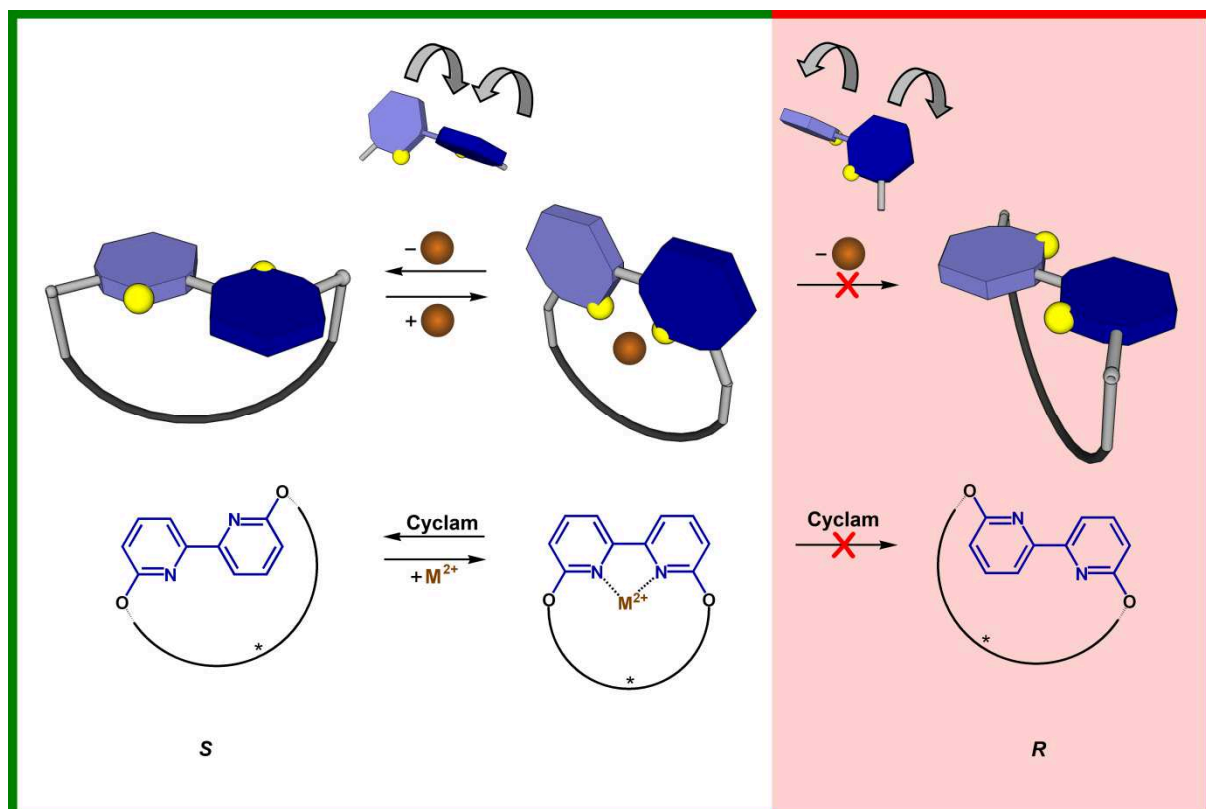


Abbildung 3.18: Schematische Darstellung eines 2,2'-Bipyridins mit unidirektionalem Öffnungs-Schließ-Mechanismus.

3.1.3. Triphenylphosphin(oxid)e

Triarylphosphinoxide sind tripodale Substanzen (Ar_3PO) und weisen aufgrund der intramolekularen repulsiven Wechselwirkungen zwischen den Arylringen eine propellerartige Konformation mit C_3 -Symmetrie auf. Trotzdem sind diese Substanzen nach außen hin achiral, da bei Raumtemperatur eine schnelle Inversion der Helizität stattfindet.^[16] Aus diesem Grund werden für Reaktionen mit einem Transfer von chiraler Information hauptsächlich axial chirale Phosphin- bzw. Phosphinoxidderivate, z.B. BINAP^[17] oder BINAP-Dioxid^[18], verwendet. Es werden zwar auch C_3 -symmetrische Triarylphosphine oder -oxide als Metallkomplexe eingesetzt, um einen diastereospezifischen Übergangszustand zu erhalten^[19], aber es ist noch immer eine Herausforderung nicht-komplexierte konfigurationsstabile Triarylphosphin(oxid)e zu synthetisieren.

Prinzipiell gibt es zwei Möglichkeiten ein Triarylphosphinoxid selektiv in einer Konformation zu fixieren. Eine Möglichkeit besteht darin, die Inversion der Helizität durch eine Erhöhung der Racemisierungsbarriere zu unterdrücken. Dafür ist es notwendig, Arylringe mit sperrigen Substituenten in allen *ortho*-Positionen^[20] zum

Phosphoratom zu verwenden, was von *Sannicolò et al.* gezeigt wurde, die mehrfach substituierte Trisindolyl- und Trisnaphthylphosphinoxide synthetisierten.^[21] Hier ist die Bildung der Konformere kinetisch kontrolliert.

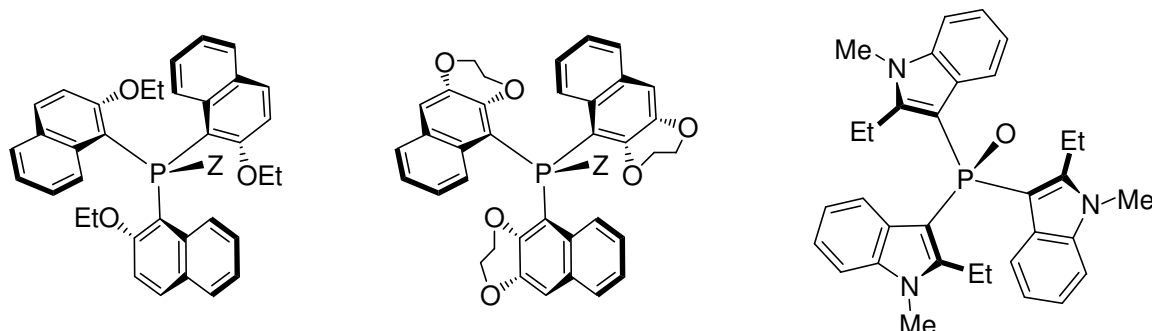


Abbildung 3.19: Trisnaphthyl- und Trisindolyl-Phosphin(oxid)e von *Sannicolò et al.*

Eine weitere Möglichkeit, ein Triarylphosphinoxid in einer propellerartigen Konformation zu stabilisieren, ist die Verknüpfung mit einem zweiten, chiralen Element, um Diastereomere unterschiedlicher Energie zu erzeugen. Führt dies zu einer Energiedifferenz der Isomere um mehr als 18 kJmol^{-1} , dann liegt – als Ergebnis der *Boltzmann*-Verteilung – bei Raumtemperatur fast ausschließlich das Diastereomer mit der niedrigsten Energie vor (>99.9%). Im Jahr 2007 erreichten *Haberhauer et al.* bereits diese thermodynamisch bevorzugte Chiralitätsinduktion, indem sie ein C_3 -symmetrisches Oxazol-haltiges Cyclopeptid (vgl. Kapitel 3.1.1.), welches synthetisch recht anspruchsvoll ist, verwendeten.^[6c]

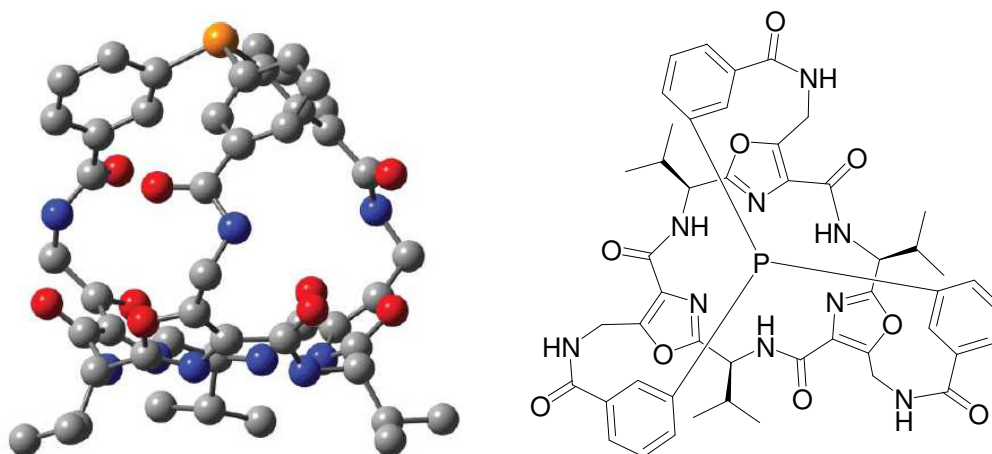


Abbildung 3.20: Konfigurationsstabiles Triarylphosphin von *Haberhauer et al.*: Berechnete Molekülstruktur (BP86/TZVP) und Strukturformel.

3.2. Ziel der Arbeit

Die C_2 -symmetrische cyclopeptidische Imidazol-Valin-Klammer **1** konnte in den letzten Jahren erfolgreich zur Induktion von Chiralität eingesetzt werden. Vor allem die Induktion der planaren Chiralität bei 2,2'-Bipyridinen und die daraus resultierende unidirektionale Schaltung mittels zweiwertiger Kupferionen war eine Neuerung auf dem Gebiet der molekularen Schalter, welche einen guten Ausgangspunkt für weiterführende Experimente und Untersuchungen bot. So stellte sich die Frage, ob es möglich ist, die Höhe der Amplitude, welche beim Schließen und Öffnen des Scharniers durchlaufen wird, zu variieren. Die Bewegungsamplitude des 2,2'-Bipyridins sollte grundsätzlich durch drei Faktoren beeinflusst werden, und zwar durch die Lage des Bipyridins über der Klammer, durch das zur Komplexierung verwendete Metallion und durch das Lösungsmittel, in dem die Schaltung erfolgt.

Das erste Ziel der Arbeit bestand also darin, verschiedene Bipyridin-Scharniersysteme herzustellen. Prinzipiell ist das Scharniersystem aus drei Einheiten aufgebaut: dem 2,2'-Bipyridin, dem Chiralitätselement (Klammer) und Linker-Molekülen, die das Bipyridin mit der Klammer verbinden. Eine einfache schematische Darstellung ist in Abbildung 3.21 zu sehen.

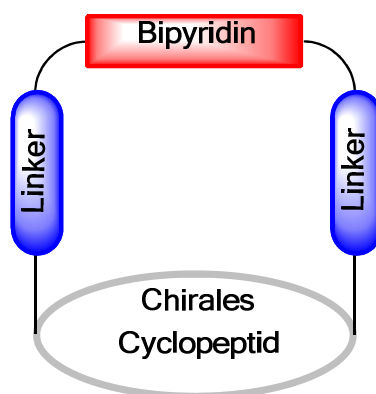


Abbildung 3.21: Schematische Darstellung des Aufbaus des Bipyridin-Scharniersystems.

Verwendet man immer die 6,6'-disubstituierte 2,2'-Bipyridineinheit, lässt sich der Aufbau des Scharniersystems systematisch durch die Variation des Linkers oder des Cyclopeptids verändern. Neben der Valin-Klammer **1** sollte daher eine größere Cyclopeptid-Klammer, die *m*ABS-Klammer **2**, synthetisiert und zur Chiralitätsinduktion verwendet werden.

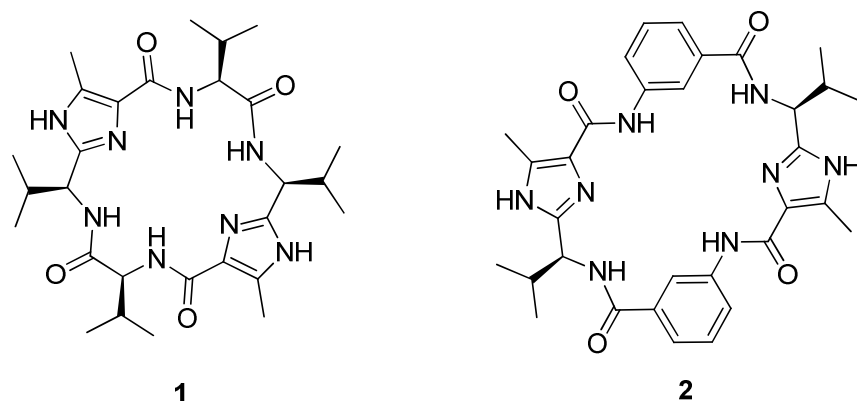


Abbildung 3.22: Chirale Cyclopeptidklammern: Valin-Klammer **1** und mABS-Klammer **2**.

Ferner sollten durch die Verknüpfung des 6,6'-Dibrom-2,2'-bipyridins (**3**) mit verschiedenen phenolischen Linkern die Brücken **4**, **5** und **6** synthetisiert werden.

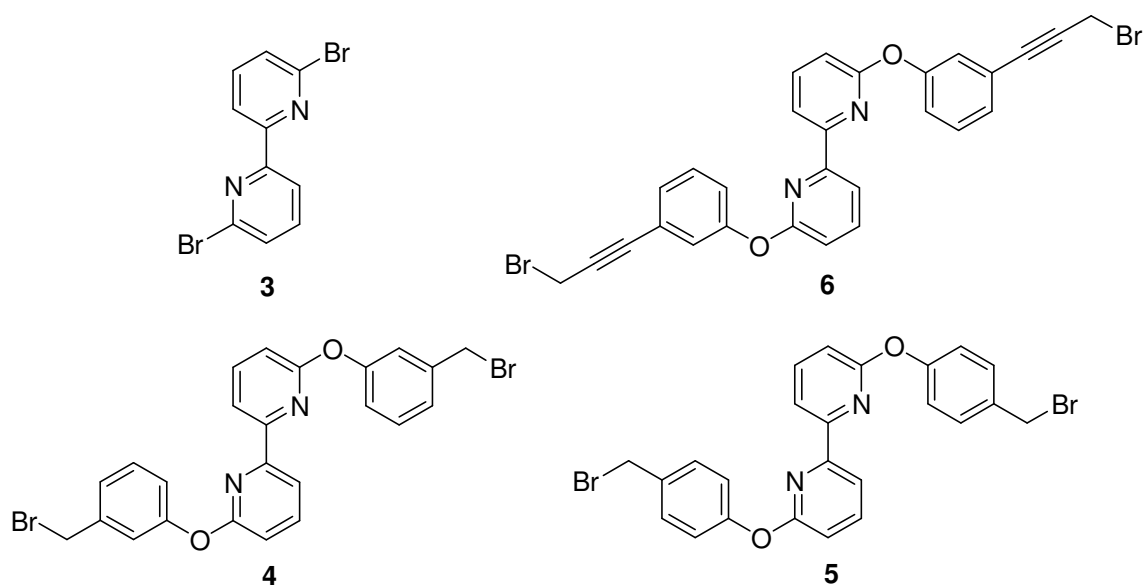


Abbildung 3.23: 6,6'-Dibrom-2,2'-bipyridin (**3**) und drei verschiedene Bipyridinbrücken (**4**, **5** und **6**).

Die nach der Verknüpfung mit den Klammern **1** und **2** resultierenden sechs Scharniersysteme (siehe Abbildung 3.24) sollten NMR-spektroskopisch analysiert und die vorliegende räumliche Anordnung anhand von Atomabstandsbestimmungen aus NOESY-Spektren erhalten werden. Wie anfänglich erwähnt wurde, sollte die Höhe der Bewegungsamplitude neben der molekularen Beschaffenheit des Bipyridinsystems durch die Wahl des Metallions sowie durch das verwendete Lösungsmittel beeinflusst werden. Daher sollten die synthetisierten Systeme außerdem im Hinblick auf die Komplexbildung von Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} und Hg^{2+} in Dichlormethan, Acetonitril und Methanol CD- und UV-spektroskopisch untersucht und die Ergebnisse verglichen werden.

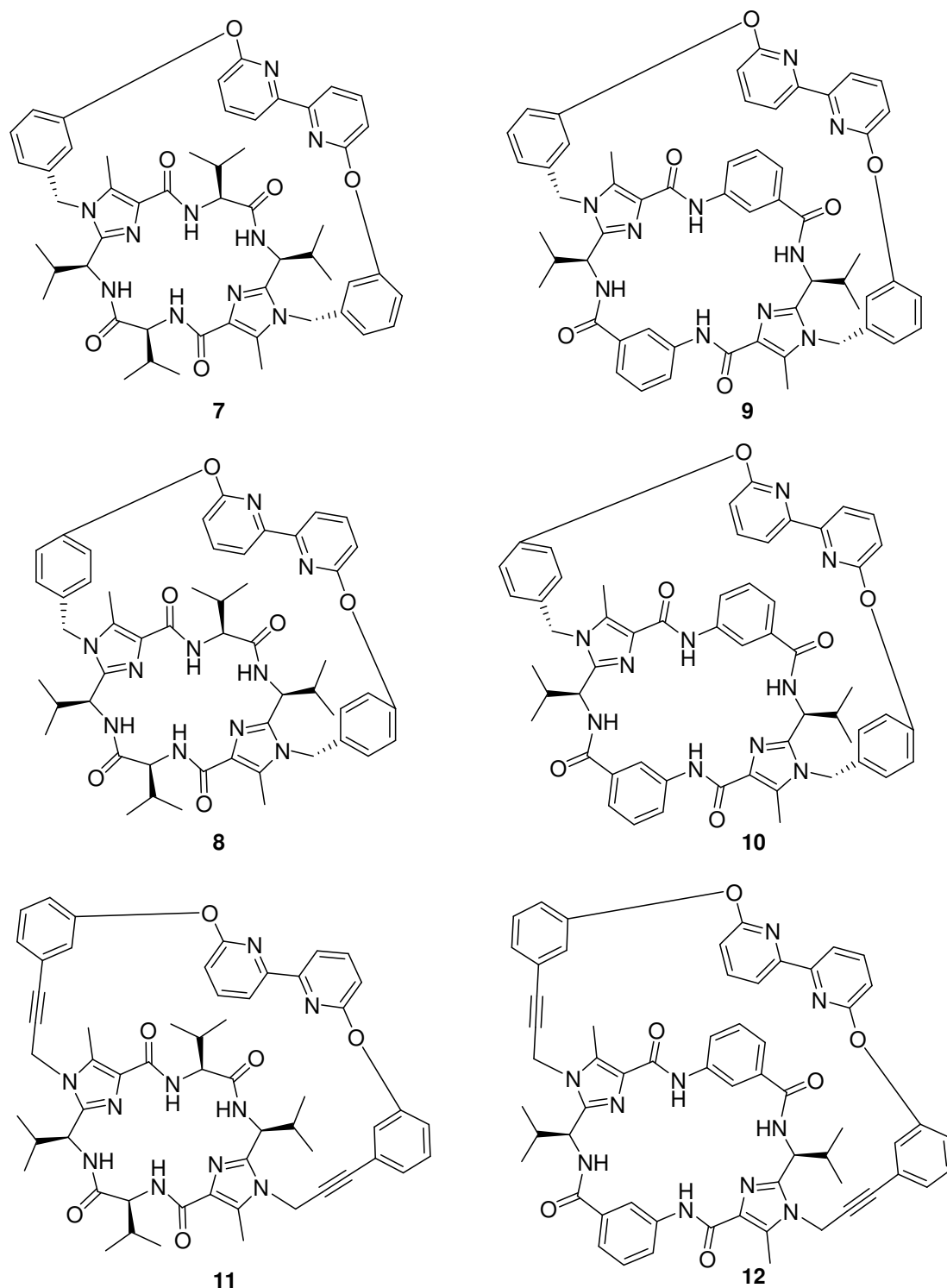
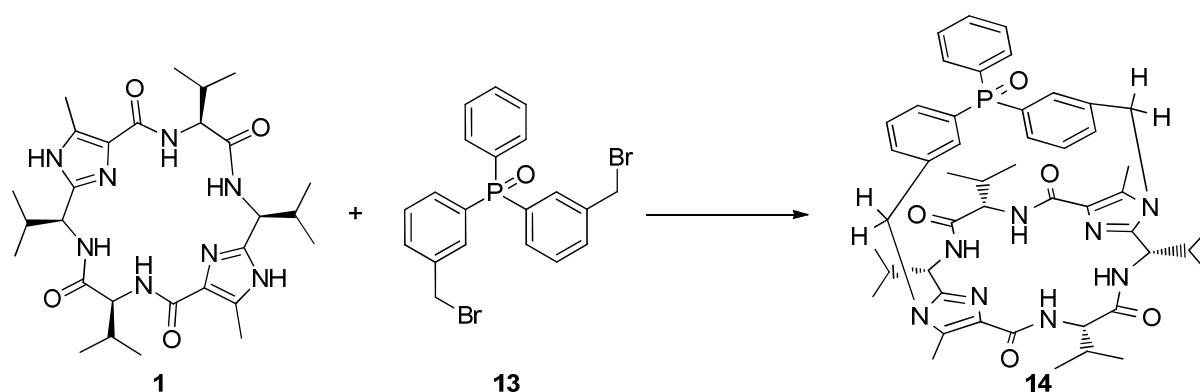


Abbildung 3.24: Bipyridin-Schniersysteme 7-12.

In Kapitel 3.1.3. wurde über die Schwierigkeit der Konformationsfixierung tripodaler Triarylphosphin(oxid)e berichtet und die C_3 -symmetrische Oxazolplattform als geeignetes Element zur Chiralitätsinduktion vorgestellt. Da der synthetische Aufwand bei der Herstellung der C_3 -Oxazolplattform jedoch sehr hoch ist, ist es effektiver ein leichter zugängliches System zur Chiralitätsinduktion zu verwenden. Deshalb sollte

überprüft werden, ob sich die C_2 -symmetrische Klammer **1** ebenfalls zur selektiven Chiralitätsinduktion eignet. Sie besteht lediglich aus einigen wenigen Grundbausteinen und kann im Grammmaßstab synthetisiert werden. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit bestand daher darin, das Phosphinoxid **13** mit der Klammer **1** zu verknüpfen und NMR- und CD-spektroskopisch zu analysieren, ob die Klammer in der Lage ist, die Phosphineinheit in einer Konformation zu fixieren.



Schema 3.2: Darstellung des Phosphinoxids **14**.

Ferner sollte versucht werden, das Phosphinoxid **14** zum Phosphin **15** zu reduzieren.

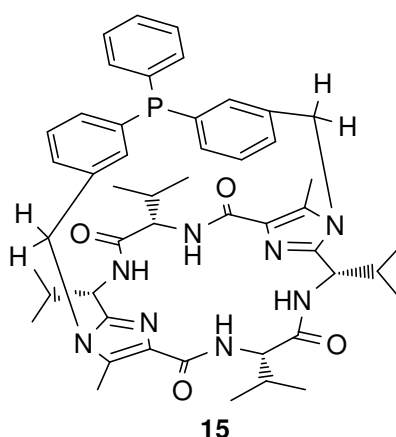


Abbildung 3.25: Phosphin **15**.

Da der Valin-Klammer **1** im Arbeitskreis *Haberhauer* in den letzten Jahren immer wieder eine zentrale Rolle bei der Chiralitätsinduktion zukam und auch in dieser Arbeit zukommt, sollte eine grundsätzliche Struktur- und Konformationsaufklärung durchgeführt werden. Dazu sollte einerseits die bestehende Struktur **18** mittels NOESY- und CD-Spektroskopie analysiert und die Veränderung durch Säurezugabe sowie Amid-Alkylierung untersucht werden. Ferner sollte die einfache

Ethanodiphenylenbrücke **16** synthetisiert, mit **1** zu **17** verknüpft und ebenfalls in Bezug auf amidische Alkylierung überprüft werden.

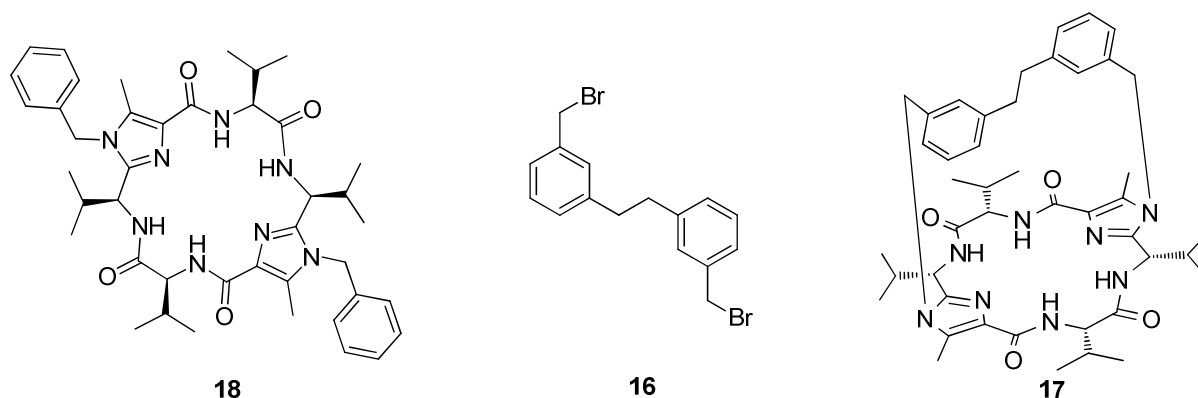


Abbildung 3.26: Einfache Brücke **16** sowie die zu untersuchenden Moleküle **17** und **18**.

4. Experimenteller Teil

4.1. Klammersynthese

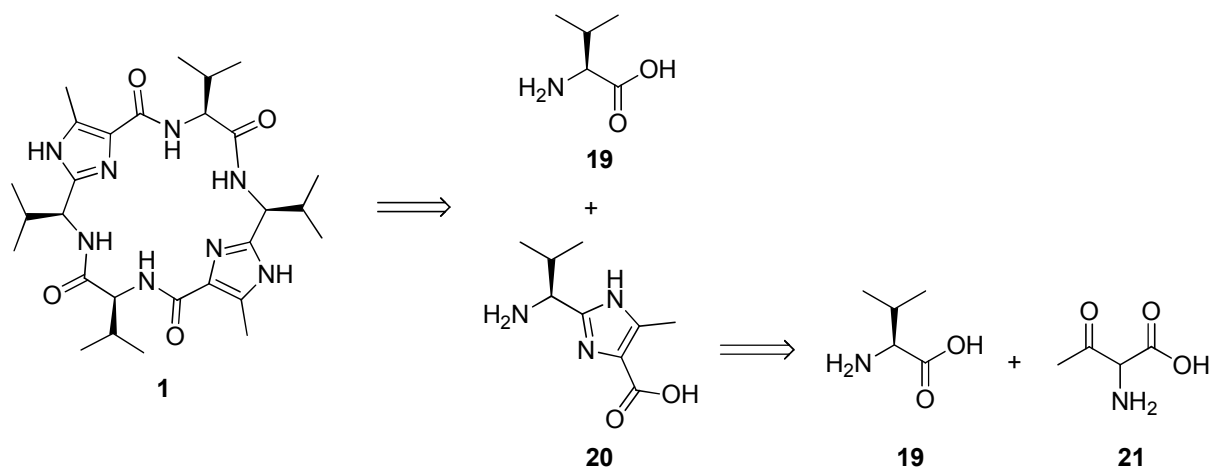
4.1.1. Allgemeine Vorbemerkungen

Die in diesem Kapitel betrachteten C_2 -symmetrischen Klammern **1** und **2** spielen eine zentrale Rolle bei der Kontrolle von Chiralität. Im Gegensatz zur Valin-Klammer **1** enthält die *m*ABS-Klammer **2** nur zwei statt vier chirale Kohlenstoffatome und ist größer ($N_{\text{Imidazol}}-N_{\text{Imidazol}}$ -Überbrückungsdistancen: Valin-Klammer: ~ 7 Å, *m*ABS-Klammer: ~ 11 Å).^[22]

4.1.2. Synthese der C_2 -symmetrischen Valin-Klammer **1**

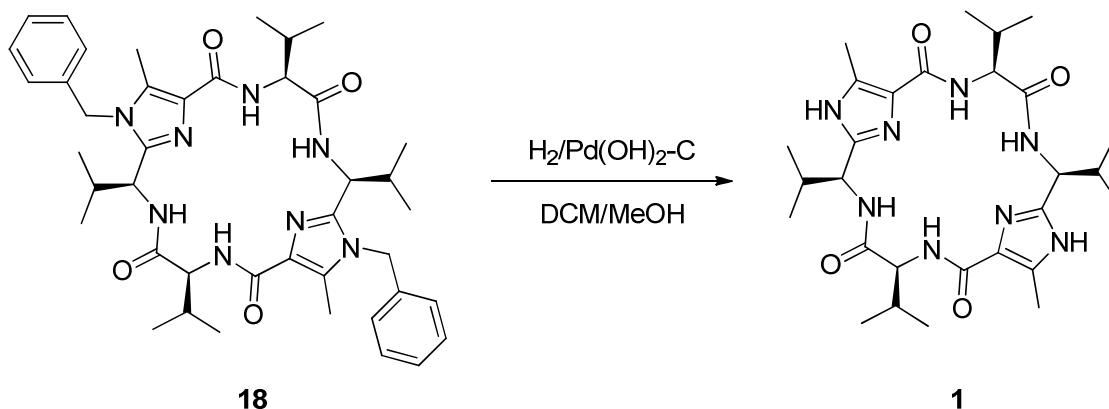
Die Synthese der Valin-Klammer **1** ist bereits seit einigen Jahren im Arbeitskreis *Haberhauer* bekannt und in diversen Arbeiten^[23] beschrieben worden. Daher wird in dieser Arbeit auf die detaillierte präparative Darstellung der Klammer verzichtet und nur kurz ihr Aufbau sowie die Synthese der letzten Stufe beschrieben.

Retrosynthetisch lässt sich die Valin-Klammer **1** an den Peptidbindungen spalten. Dadurch werden die Aminosäure *L*-Valin (**19**) und der Imidazolbaustein **20** erhalten, welcher aus *L*-Valin (**19**) sowie der α -Amino- β -ketocarbonsäure **21** aufgebaut werden kann (Schema 4.1).



Schema 4.1: Retrosynthese der Valin-Klammer **1**.

Nach einer zehnstufigen Synthese mit Stufenausbeuten von 60-100%^[23a] gelangt man zunächst zur benzylierten Valin-Klammer **18**, welche in einem letzten Schritt zur überbrückbaren Klammer **1** umgesetzt werden kann (Schema 4.2).

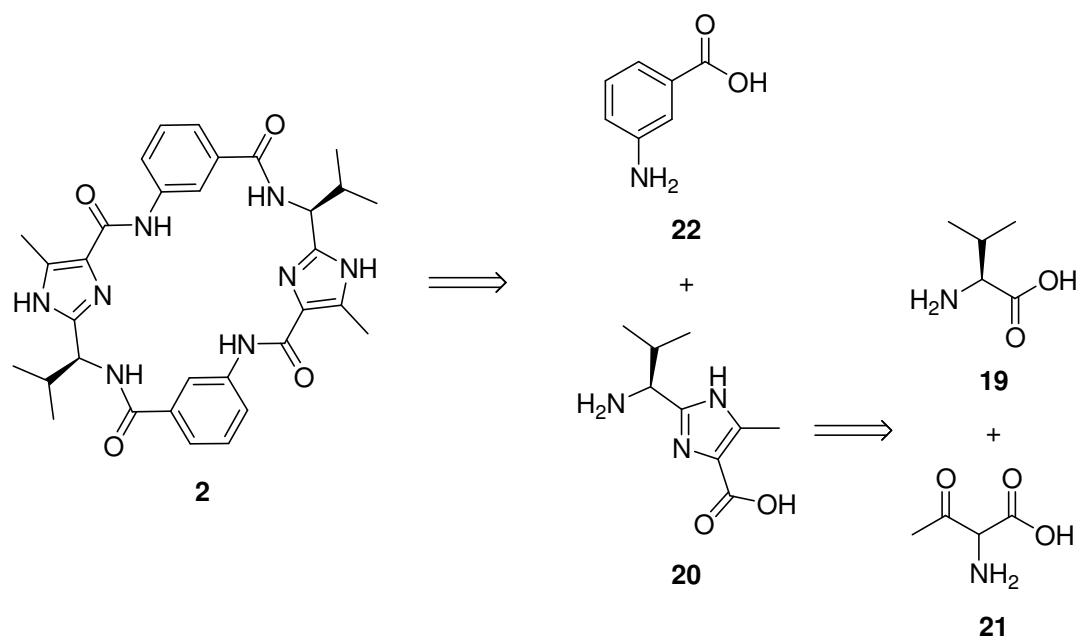


Schema 4.2: Hydrogenolyse der benzylierten Valin-Klammer **18**.

Die mit Benzylgruppen versehene Valin-Klammer **18** wurde in wenig Dichlormethan aufgenommen, mit Methanol verdünnt und mit Palladiumhydroxid auf Aktivkohle versetzt. Nach einer Woche Rühren unter Wasserstoffatmosphäre wurde die Klammer **1** als weißer Feststoff in quantitativer Ausbeute erhalten, welche mit verschiedenen Brückenmolekülen (siehe Kapitel 4.2. und 4.3.) weiter umgesetzt wurde.

4.1.3. Synthese der C₂-symmetrischen *m*ABS-Klammer **2**

Die *m*ABS-Klammer **2** lässt sich ebenfalls an den Peptidbindungen schneiden, wodurch 3-Aminobenzoessäure (**22**) und der Imidazolbaustein **20** entstehen, welcher wiederum auf *L*-Valin (**19**) sowie der α -Amino- β -ketocarbonsäure **21** (vergleiche Valin-Klammer) basiert (Schema 4.3).



Schema 4.3: Retrosynthetische Darstellung der mABS-Klammer **2**.

Die Synthese des Imidazolbausteins **20** aus *L*-Valin (**19**) und der α -Amino- β -ketosäure **21** ist bereits mehrfach von *Haberhauer et al.* beschrieben worden (siehe Kapitel 4.1.2.), so dass präparativ nur auf den weiteren Syntheseweg eingegangen wird.

Der Imidazolbaustein **20** wird im Rahmen seiner sechsstufigen Synthese^[23a] mit Schutzgruppen versehen, so dass der geschützte Baustein **23** (Abbildung 4.1) vorliegt.

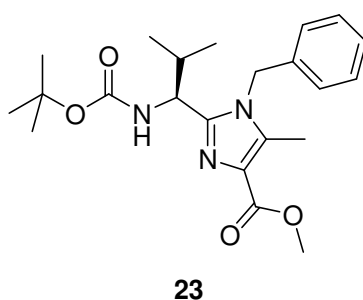
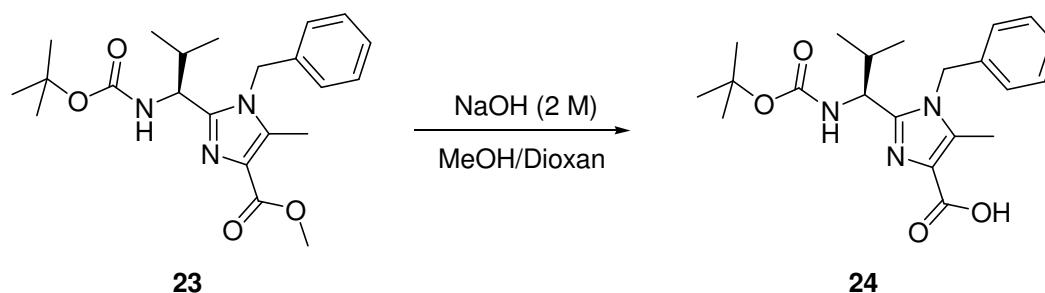


Abbildung 4.1: Geschützter Imidazolbaustein **23**.

Die Einführung von Schutzgruppen ist für den weiteren Syntheseweg wichtig, damit keine unerwünschten Nebenprodukte entstehen. Durch die Benzyl-Schutzgruppe wird – vor allem bei der späteren Cyclisierung der Klammer – die Reaktion des Imidazolstickstoffs verhindert, die *tert*-Butyloxycarbonyl-Gruppe schützt den Baustein vor unerwünschter Polymerisation.

Um zur *m*ABS-Klammer **2** zu gelangen, wurde zunächst der Methylester **23** verseift, um die Peptidknüpfung mit 3-Aminobenzoesäuremethylester (**25**) zu ermöglichen.

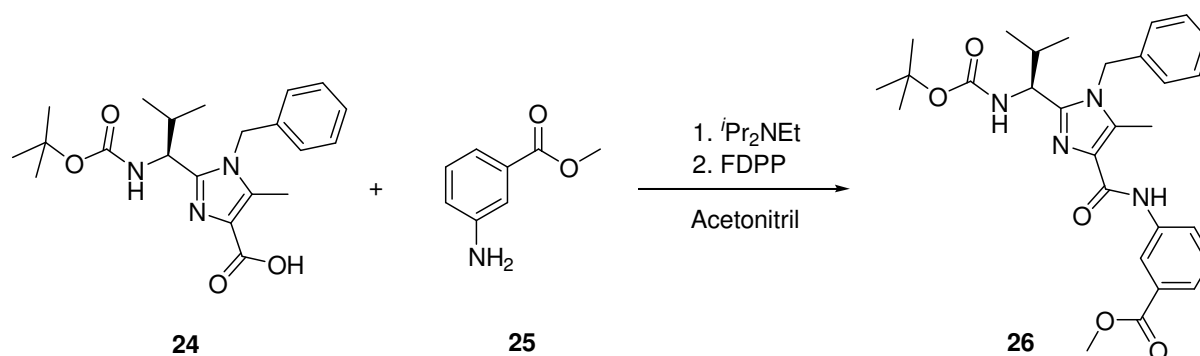


Schema 4.4: Verseifung des Esters **23** zur Carbonsäure **24**.

Der Methylester **23** wurde in einem Dioxan/Methanol-Gemisch gelöst und im Eisbad mit 2 M Natronlauge versetzt. Die gelblich-klare Lösung rührte drei Tage lang bei Raumtemperatur und wurde dann auf ein Eis-Wasser-DCM-Gemisch gegeben. Durch Ansäuern auf $\text{pH} = 1$ wurde das Produkt in die entsprechende Carbonsäure überführt, welche als weißer Feststoff in quantitativer Ausbeute erhalten wurde.

Im ^1H -NMR-Spektrum konnte das Produkt nachgewiesen werden. Das Signal für die Methylprotonen ($\delta = 3.84 \text{ ppm}^{[23a]}$) war verschwunden, und das erhaltene Spektrum deckte sich mit Vergleichsspektren.

Die erhaltene freie Säure wurde im nächsten Schritt mit 3-Aminobenzoesäuremethylester (**25**) umgesetzt. Hierbei wurde die Esterkomponente verwendet, um die Entstehung von Aminobenzoesäure-Polymeren zu vermeiden und die Edukte nur in der gewünschten Weise zur Reaktion zu bringen.

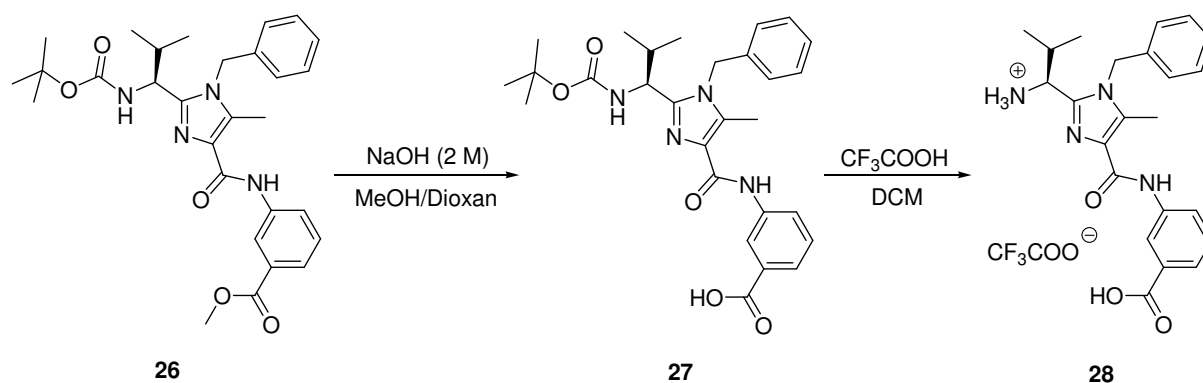


Schema 4.5: Verknüpfung der Säure **24** mit dem Amin **25** zum Amid **26**.

Durch Zugabe von Hünigbase wird die Säure **24** deprotoniert und reagiert mit dem Kupplungsreagenz Pentafluorphenyldiphenylphosphinat (FDPP) zu einem Aktivester, an dessen Carbonyl-Kohlenstoffatom ein erleichterter nucleophiler Angriff des Amins erfolgen kann.

Die Carbonsäure **24** und 3-Aminobenzoessäuremethylester (**25**) wurden unter Argon in absolutem Acetonitril vorgelegt, mit Hünigbase und FDPP versetzt und eine Woche lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung ergab sich ein weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 41%. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wurde ein tieffeldverschobenes Singulett-Signal bei $\delta = 9.16$ ppm erhalten, das dem Proton der NH-Gruppe der neu entstandenen Peptidbindung zugeordnet werden kann.

Vor der Cyclisierung zur Klammer müssen die Methylester-Gruppe verseift und die Boc-Schutzgruppe des Amins entfernt werden.

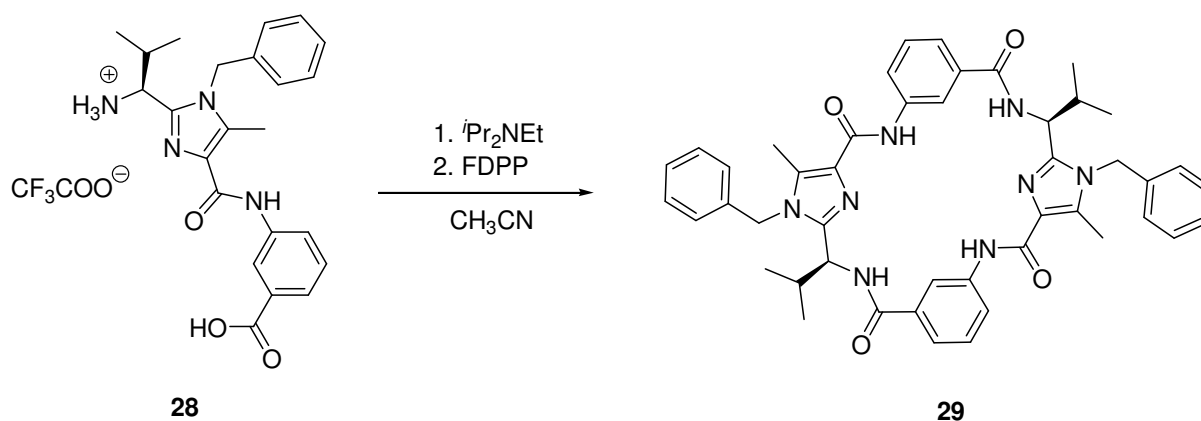


Schema 4.6: Entfernung der Säure- und Amin-Schutzgruppen.

Der Methylester **26** wurde in Dioxan/MeOH gelöst und mit 2 M NaOH in die Säure **27** überführt wie zuvor der Imidazolbaustein **23**. Dabei ergab sich ein weißer Feststoff in quantitativer Ausbeute. Das Verschwinden des Singulets bei $\delta = 3.93$ ppm aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt an, dass die freie Säure vorliegt.

Zur Entfernung der Boc-Schutzgruppe wurde die Säure **27** in DCM bei 0 °C mit Trifluoressigsäure versetzt und 30 Minuten in der Kälte sowie drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel sowie der Überschuss an Trifluoressigsäure wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand mehrmals in Ethylacetat und zum Abschluss in Chloroform aufgenommen und erneut

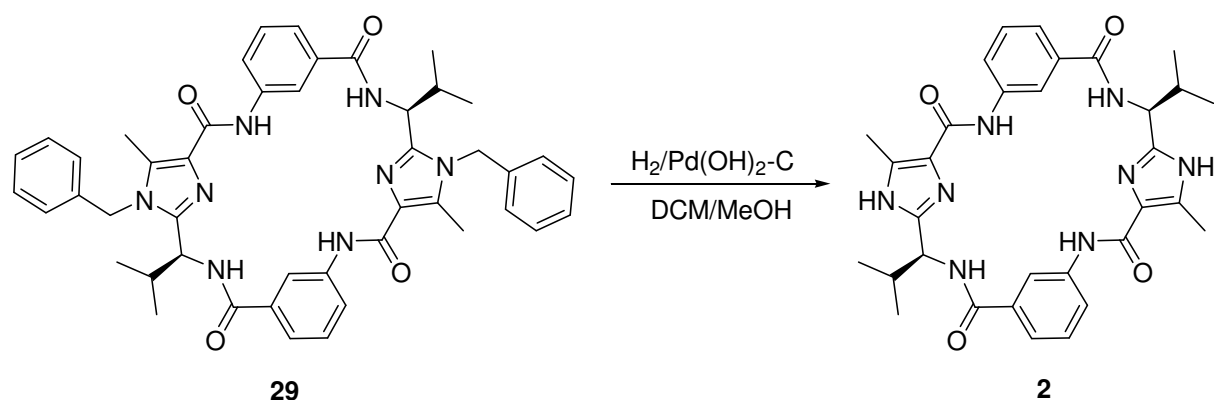
eingedampft. Dabei entstand ein harziger weißer Feststoff in quantitativer Ausbeute. Die gewünschte Verbindung liegt hier in Form des Ammoniumsalzes vor. Das ^1H -NMR-Spektrum bestätigt die Entstehung des Produkts **28**: Das Signal der Boc-Gruppe bei $\delta = 1.39$ ppm ist verschwunden, während bei $\delta = 8.55$ ppm ein breites Signal erkennbar ist, welches den drei Protonen der Ammoniumgruppe entspricht. Danach erfolgte die Cyclisierung zur Klammer **29**. Als Kupplungsreagenz wurde wieder FDPP verwendet.



Schema 4.7: Cyclisierung zur benzylierten Klammer **29**.

Das entschützte Monomer **28** wurde in absolutem Acetonitril unter Argon gelöst, mit Hünigbase und FDPP versetzt und sieben Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach der wässrigen Aufarbeitung erfolgte eine säulenchromatographische Aufreinigung, bei der das Produkt **29** mit einer Ausbeute von 52% als weißer Feststoff erhalten wurde. Im ^1H -NMR-Spektrum sind die NH-Protonen der neu entstandenen Peptidbindungen als Dublett bei $\delta = 7.14$ ppm sichtbar. Das Produkt konnte außerdem massenspektrometrisch mit $m/z = 777.38$ für $[\text{M} + \text{H}]^+$ und $m/z = 799.36$ für $[\text{M} + \text{Na}]^+$ nachgewiesen werden.

Abschließend wurden die Benzylgruppen hydrogenolytisch entfernt, um die Klammer mit einem Brückenmolekül (siehe Kapitel 4.2.) weiter umsetzen zu können.



Schema 4.8: Hydrogenolytische Spaltung der Benzylschutzgruppen.

Die benzylierte Klammer **29** wurde in wenig Dichlormethan aufgenommen, mit Methanol verdünnt und mit Palladiumhydroxid auf Aktivkohle versetzt. Die Suspension wurde acht Tage unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Die erfolgreiche Entschützung konnte sowohl massenspektrometrisch als auch im ^1H -NMR-Spektrum nachgewiesen werden: Die Signale der Benzylgruppe sind verschwunden, dafür ist ein neues Signal bei $\delta = 12.55$ ppm entstanden, welches den freien Imidazol-Protonen entspricht (Abbildung 4.2).

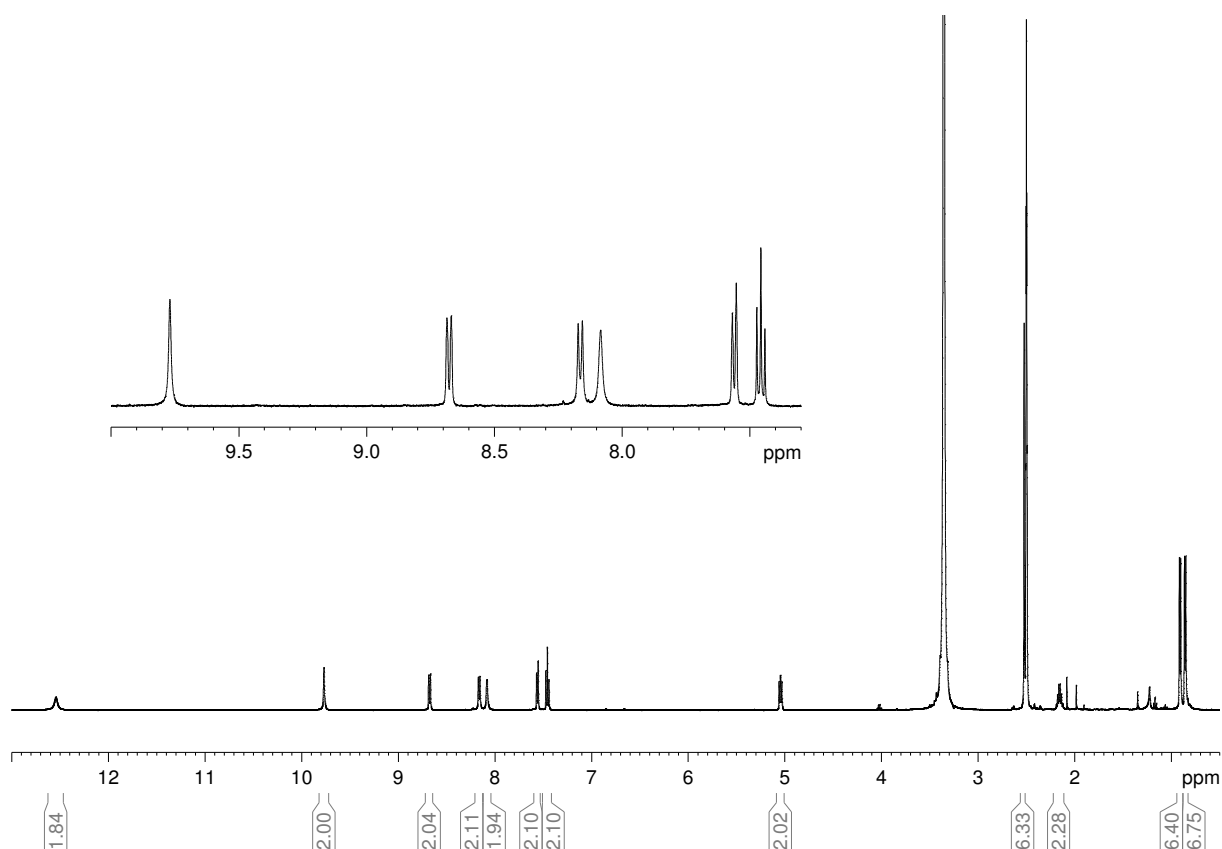


Abbildung 4.2: ^1H -NMR-Spektrum (500 MHz, DMSO) der Klammer **2**.

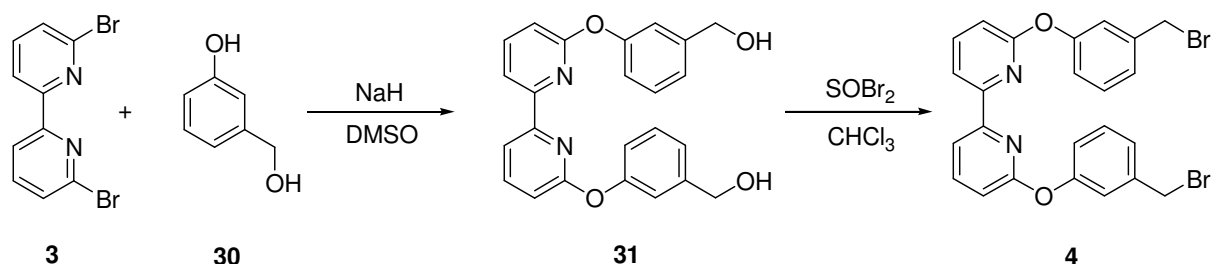
4.2. Bipyridinsysteme

4.2.1. Allgemeine Vorbemerkungen

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Bipyridinbrücken wurden alle aus demselben Bipyridinderivat (6,6'-Dibrom-2,2'-bipyridin) synthetisiert. Sie unterscheiden sich lediglich im Aufbau des Linkers, welcher die Bipyridineinheit mit der jeweiligen Klammer **1** bzw. **2** verbindet (vergleiche Kapitel 3.2.).

4.2.2. Synthese der *meta*-substituierten Bipyridinbrücke **4**

Der Linker der ersten Brücke, die synthetisiert werden sollte, besteht aus dem 1,3-disubstituierten Benzol **30**, welches über eine Etherbindung mit dem Bipyridin **3** verbunden werden kann. Eine anschließende Bromierung führt bereits zur gewünschten Bipyridinbrücke **4**.



Schema 4.9: Zweistufiger Syntheseweg zur Bipyridinbrücke **4**.

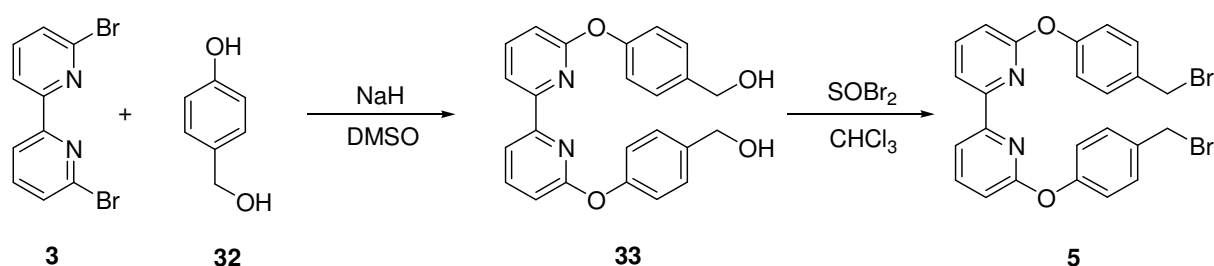
Zunächst wurden das Dibrombipyridin **3** und 3-Hydroxybenzylalkohol (**30**) mit Natriumhydrid in einer nucleophilen, aromatischen Substitution in Dimethylsulfoxid zur Dihydroxyverbindung **31** bei 175 °C umgesetzt. Nach siebenstündiger Reaktionszeit, wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wurde eine klare, harzige Substanz mit einer Ausbeute von 30% erhalten, die im Massenspektrum die erwarteten Produktpeaks ($m/z = 401.15$ für $[M + H]^+$, $m/z = 423.13$ für $[M + Na]^+$) aufweist. Auch das ¹H-NMR-Spektrum zeigt das erwartete Aufspaltungsmuster im aromatischen Bereich sowie das Singulett der Methylengruppen bei $\delta = 4.72$ ppm.

Die anschließende Bromierung erfolgte mit Thionylbromid in Chloroform. Dabei ergab sich ein gelblich-weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 98 %. Im ¹H-NMR-Spektrum ist die durch die Bromierung resultierende charakteristische

Hochfeldverschiebung der Benzylprotonen von $\delta = 4.72$ ppm nach $\delta = 4.51$ ppm ein Beweis für die Entstehung des gewünschten Produktes **4**.

4.2.3. Synthese der *para*-substituierten Bipyridinbrücke **5**

Der Linker der zweiten zu synthetisierenden Brücke besteht aus dem 1,4-disubstituierten Benzol **32**, welches analog zum 1,3-Derivat **30** mit dem Dibrombipyridin **3** umgesetzt werden kann. Durch die 1,4-Substitution ist die Brücke weniger flexibel als ihr 1,3-Analogon, was zu einer anderen Positionierung der Bipyridineinheit über der Klammer führt (siehe Molekülstrukturen in Kapitel 4.2.5).



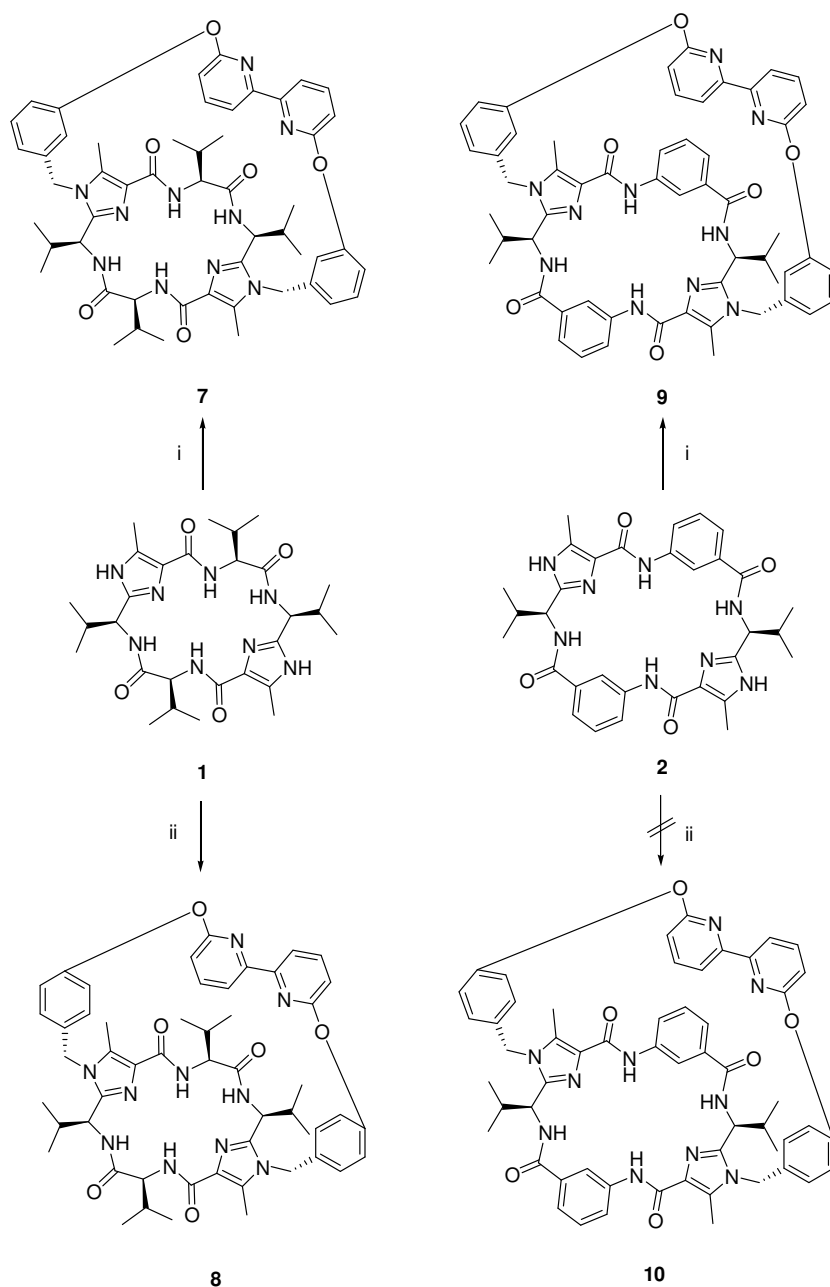
Schema 4.10: Syntheseweg zur Bipyridinbrücke **5**.

Die Veretherung beanspruchte eine Reaktionszeit von fünf Stunden bei 180 °C, ergab jedoch im besten Fall nur eine Ausbeute von 16%. Es ist anzunehmen, dass sich bei den hier verwendeten hohen Temperaturen aufgrund des *para*-dirigierenden Effekts der Hydroxygruppe und damit verbundener Lokalisierung negativer Ladung in *para*-Position ein großer Teil des Phenolderivats durch OH-Eliminierung zersetzt oder Selbstkondensation eintritt.

Die Bromierung erfolgte mit einer Ausbeute von 80%. Auch hier ist wieder das charakteristische Signal der Methylenprotonen bei $\delta = 4.50$ ppm im ¹H-NMR-Spektrum zu beobachten.

4.2.4. Synthese der Scharniere **7**, **8** und **9**

Die beiden Bipyridinbrücken **4** und **5** sollten nun jeweils an die Valin- bzw. *m*ABS-Klammer angebracht werden, so dass theoretisch vier verschiedene Scharniersysteme entstehen können. Dazu wurde die entsprechende Klammer in einer nucleophilen Substitution mit der jeweiligen Brücke umgesetzt.



Schema 4.11: Synthese der vier Scharniersysteme. Reaktionsbedingungen: i) **4**, Cs_2CO_3 , CH_3CN ; ii) **5**, Cs_2CO_3 , CH_3CN .

Die Umsetzung der Klammern mit der Bipyridinbrücke **4** funktionierte ohne größere Probleme mit Ausbeuten von 25% (**7**) bzw. 34% (**9**). Die unflexiblere Bipyridinbrücke **5** konnte jedoch nur mit der deutlich kleineren Valin-Klammer zur Reaktion gebracht werden, wobei die Ausbeute mit 16% recht gering ausfiel. Die größere *m*ABS-Klammer konnte weder in Cäsiumcarbonat/Acetonitril unter Erwärmen noch in Natriumhydrid/Dimethylformamid in der Kälte an die Brücke **5** gekoppelt werden. Daher beschränken sich die folgenden Untersuchungen auf die Scharniere **7**, **8** und **9**.

4.2.5. Untersuchung der Struktur und Schaltung der Scharniere 7, 8 und 9

Die Scharniere **7**, **8** und **9** wurden zunächst im Hinblick auf ihre chirale Struktur untersucht. Dazu wurden einerseits DFT-Rechnungen durchgeführt und andererseits die Atomabstände in den experimentell erhaltenen Strukturen mittels zweidimensionaler NMR-Spektroskopie bestimmt. Die Rechnungen erfolgten mit Hilfe des Dichtefunktionals B3LYP unter Verwendung des Basissatzes 6-31G*. Wie bereits in Kapitel 3.1.2. kurz beschrieben wurde, ist eine wesentliche Eigenschaft der Bipyridin-Scharniersysteme die energetische Diskriminierung eines Diastereomers. Die nachfolgende Tabelle zeigt für jedes Scharnier die Energiedifferenzen der vier Isomere S_p , S_a , R_a und R_p . Zum Vergleich wurden die Energieberechnungen des achiralen 6,6'-Dimethoxy-2,2'-bipyridins (**a**) angegeben (vgl. Kapitel 3.1.2.).

Tabelle 4.1: Berechnete Energiedifferenzen (B3LYP/6-31G*) und Diederwinkel χ (N1-C2-C2'-N1') der Scharniere **7-9** und des Bipyridins **a**.

Molekül	Konformer	χ [°]	$\Delta E^{[b]}$ [kJmol ⁻¹]
a	(S_p)- a	+180.0	0.0
	(S_a)- a	+35.2	30.3
	(R_a)- a	-35.2	30.3
	(R_p)- a	-180.0	0.0
7	(S_p)- 7	+177.5	0.0
	(S_a)- 7 ^[a]	+35.0	56.5
	(R_a)- 7	-33.3	57.6
	(R_p)- 7	-163.1	42.4
8	(S_p)- 8	+138.3	3.1
	(S_a)- 8	+44.2	0.0
	(R_a)- 8 ^[a]	-44.0	31.7
	(R_p)- 8 ^[a]	-138.0	57.6
9	(S_p)- 9	-171.8	0.0
	(S_a)- 9 ^[a]	+35.0	81.7
	(R_a)- 9	-41.2	65.1
	(R_p)- 9	+175.2	19.8

[a] Es konnten keine Minima bestimmt werden. Die Diederwinkel wurden auf die in der Tabelle angegebenen Werte gesetzt und währenddessen erfolgte die Optimierung aller anderen Strukturparameter. [b] Relative Energie im Vergleich zum energetisch niedrigsten Konformer.

Die Berechnungen zeigen, dass für Scharnier **7** die S_p -Konfiguration energetisch am günstigsten ist. Das R_p -Isomer weist einen um 42.4 kJmol^{-1} ungünstigeren Energiewert auf, während die Energiewerte für die axialen Isomere noch höher liegen. Sie sind fast doppelt so hoch wie die Energien, welche für die axialen Strukturen des nicht fixierten Bipyridins **a** gefunden wurden. Dies bedeutet, dass nur das S_p -Isomer von **7** in Lösung vorliegen sollte.

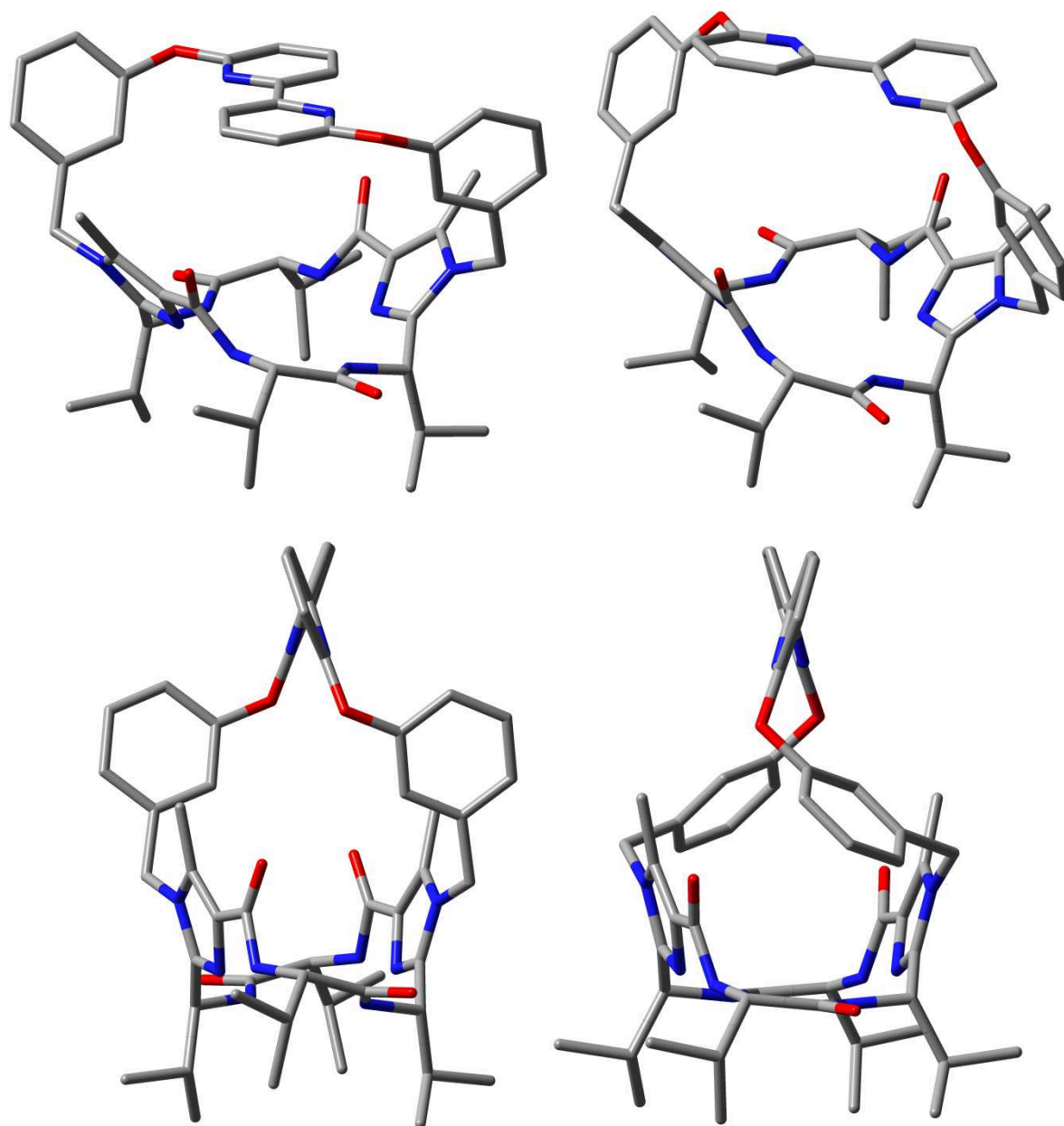


Abbildung 4.3: Mittels B3LYP/6-31G* berechnete Strukturen (S_p)-**7** und (R_p)-**7** (oben) sowie (S_a)-**7** und (R_a)-**7** (unten).

Ähnliche Ergebnisse werden für das System **9** erhalten. Auch hier ist das S_p -Isomer gegenüber dem R_p -Isomer um 19.8 kJmol^{-1} stabilisiert, während die axialen Isomere um 65.1 bzw. 81.7 kJmol^{-1} ungünstiger sind als das S_p -Isomer.

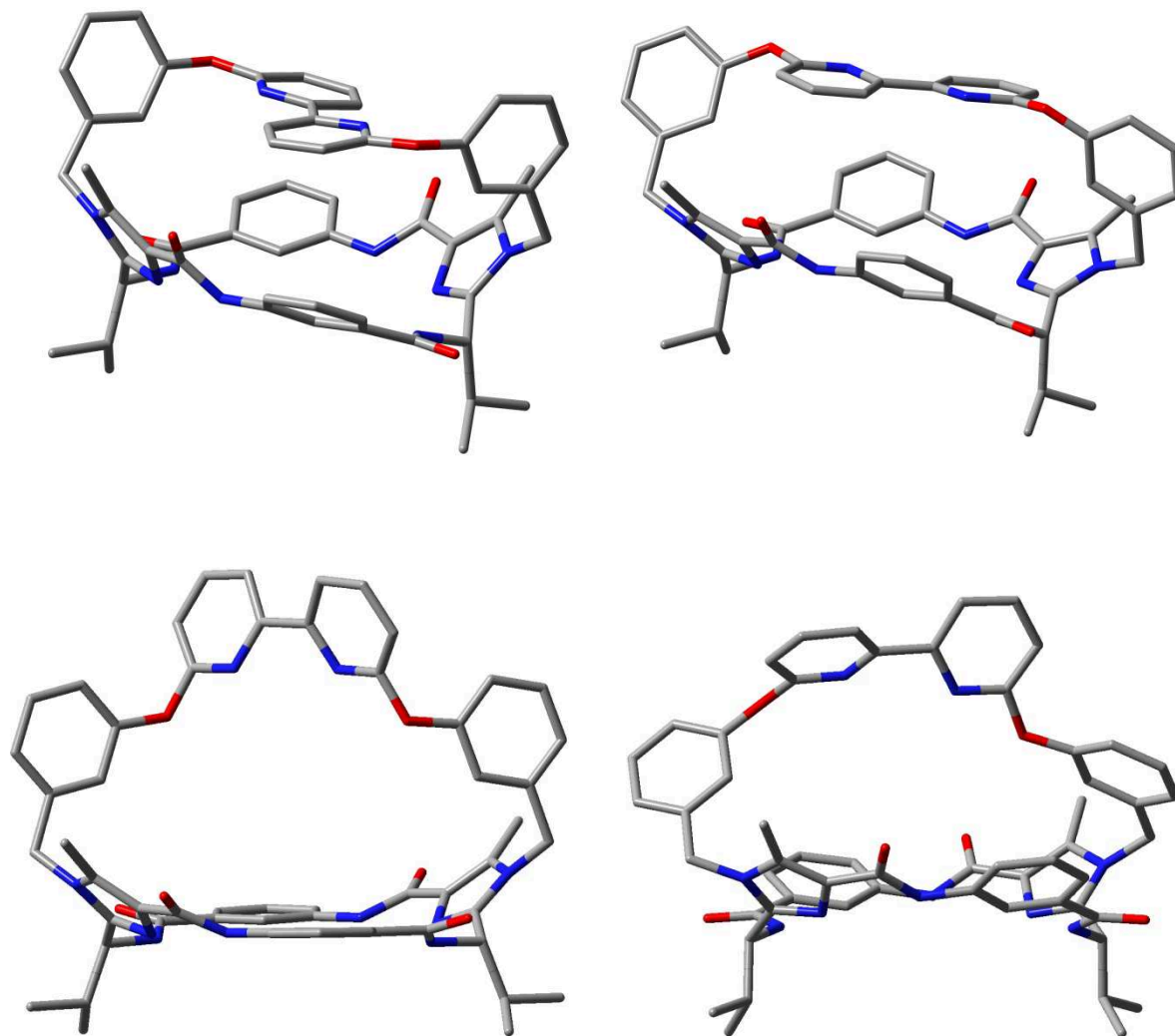


Abbildung 4.4: Mittels B3LYP/6-31G* berechnete Strukturen (S_p)-**9** und (R_p)-**9** (oben) sowie (S_a)-**9** und (R_a)-**9**.

Eine Erklärung für die energetische Bevorzugung des Isomers (S_p)-**7** bzw. (S_p)-**9** ist die Lage der Bipyridineinheit über der Klammer: In den S_p -Isomeren stehen die Bipyridinachse (C2-C2') und die Imidazol-Achse (N14-N14') senkrecht zueinander, während bei (R_p)-**7** bzw. (R_p)-**9** diese Achsen parallel zueinander ausgerichtet sind (zur Nummerierung der Atome siehe Abbildung 4.5). Daraus folgt, dass der C8-C8'-Abstand für das jeweilige R_p -Isomer größer ist, was zu Spannungen im Peptidrückgrat und damit zu den hohen Energiedifferenzen führt.

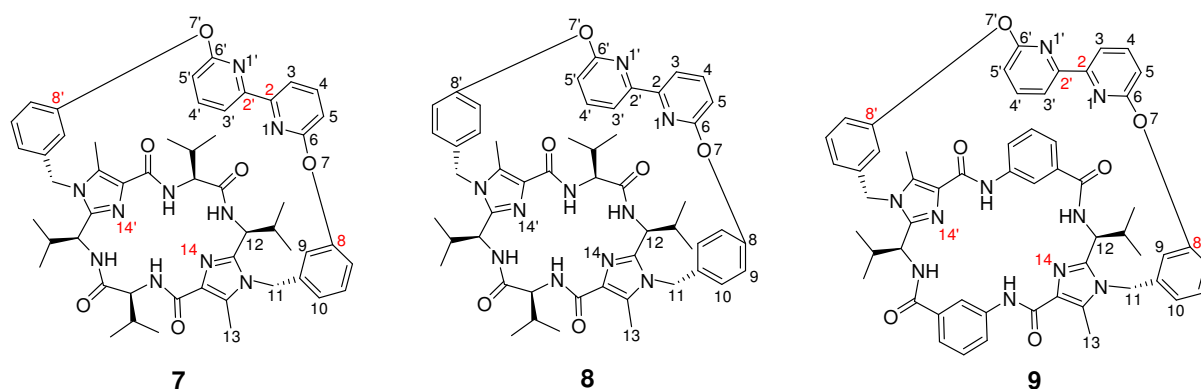


Abbildung 4.5: Nummerierte Strukturen **7**, **8** und **9**.

Die folgende Tabelle zeigt die theoretisch gefundenen C8-C8'-Abstände für die Isomere von **7** bzw. **9**.

Tabelle 4.2: Vergleich der C8-C8'-Atomabstände in den berechneten planar-chiralen Isomeren von **7** und **9**.

Struktur	C8-C8'-Abstand [Å] für S_p	C8-C8'-Abstand [Å] für R_p
7	8.99	9.80
9	9.05	10.44

Diese Ergebnisse führen zu dem Schluss, dass **7** und **9** in Lösung bei Raumtemperatur als (S_p)-**7** bzw. (S_p)-**9** vorliegen sollten.

Bei den Berechnungen der Strukturen des Scharniers **8** ergaben sich für die Isomere S_a und S_p energetisch ähnliche Minima. Das S_p -Isomer ist lediglich 3.1 kJmol^{-1} ungünstiger als das S_a -Isomer. Für die R -Isomere konnten keine Minima gefunden werden und die Energiewerte, welche in Relation zu S_a bei festen Diederwinkeln erhalten wurden (31.7 bzw. 57.6 kJmol^{-1}), zeigen, dass R_a bzw. R_p energetisch erheblich ungünstiger sind als die S -Isomere. Die energetische Ähnlichkeit der S -Isomere ist auf ihre Struktur zurückzuführen: Aufgrund der *para*-substituierten Bipyridinbrücke **5**, welche unflexibler ist und nur eine kleinere Distanz überspannen kann als die *meta*-substituierte Brücke **4**, werden Spannungen im Peptidrückgrat hervorgerufen, welche durch eine Verdrillung des Bipyridins ausgeglichen werden müssen. So ist auch beim S_p -Isomer die Bipyridineinheit nicht ganz planar, sondern leicht verdrillt und ähnelt der Struktur von (S_a)-**8** (siehe Abbildung 4.6).

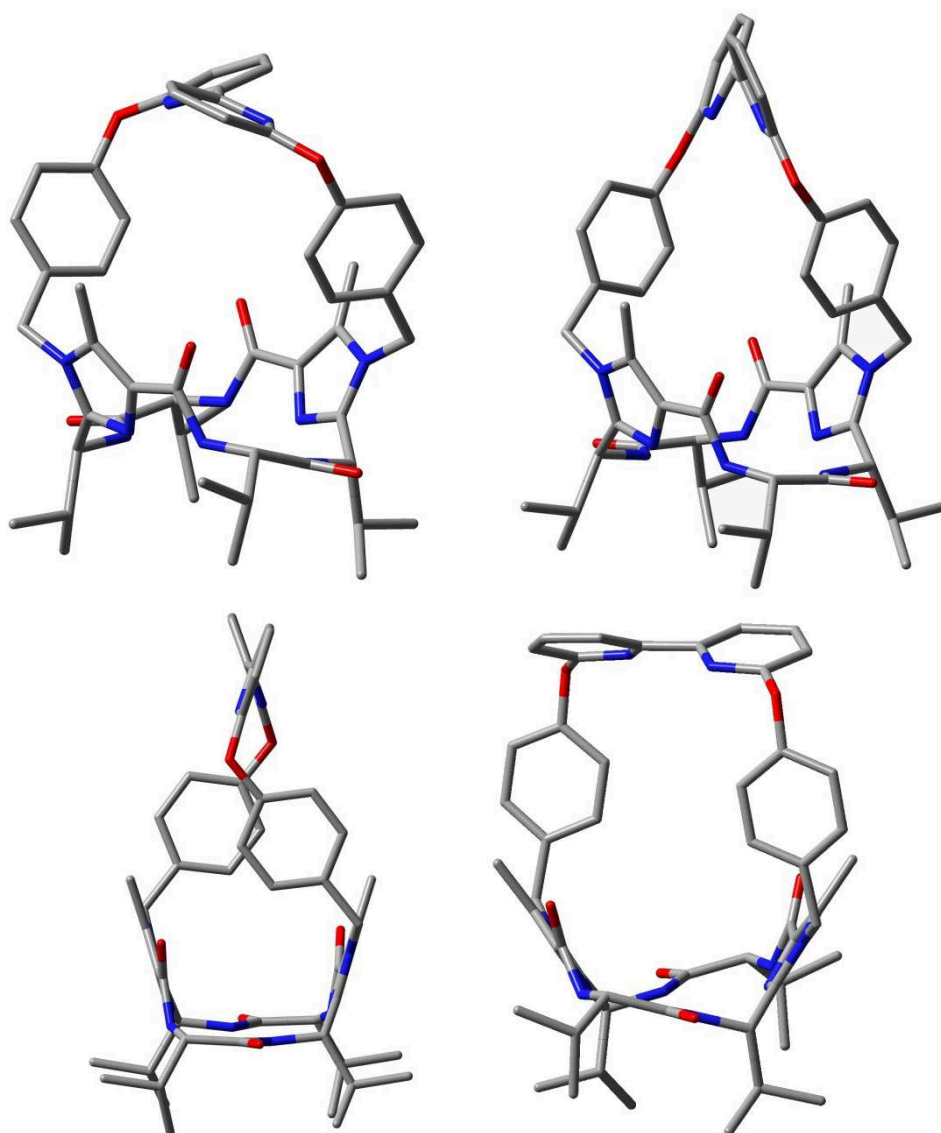


Abbildung 4.6: Mittels B3LYP/6-31G* berechnete Strukturen (S_p)-**8** und (S_a)-**8** (oben) sowie (R_a)-**8** und (R_p)-**8** (unten).

Der N1-C2-C2'-N2'-Diederwinkel der beiden *S*-Isomere unterscheidet sich hier lediglich um 94°. Die Struktur **8** kann also in beiden Formen [(S_a)-**8** und (S_p)-**8**] vorliegen.

Die theoretischen Berechnungen liefern neben den Strukturenergien auch die N1-C2-C2'-N1'-Diederwinkel der Bipyridineinheiten, welche interessant sind, um eine Aussage über die Höhe der Amplitude bei Schließung des Scharniers durch Komplexierung treffen zu können. Da (S_p)-**7** einen Diederwinkel von +177.5° aufweist und durch Komplexierung ein Diederwinkel von etwa 0° erhalten wird, beträgt die Bewegungsamplitude rund 180°. Bei (S_p)-**9**, welches einen Diederwinkel von -171.8° aufweist, ist die Bewegungsamplitude bei Metallionenzugabe sogar ungefähr 190°.

Für das Scharnier **8**, welches in der planar-chiralen Form einen Diederwinkel von 138.3° und in der axial-chiralen Form einen Diederwinkel von 44.2° besitzt, wird eine gesamte Bewegungsamplitude von knapp 140° erhalten, allerdings ist nur der Teil des Weges, welcher von der axialen zur komplexierten Position durchlaufen wird unidirektional, so dass hier eine unidirektionale Bewegungsamplitude von nur etwa 45° erhalten. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Bewegungsamplitude durch zwei Faktoren beeinflusst wird: Der Vergleich von **7** und **9** zeigt, dass mit der gleichen Brücke, aber unterschiedlich großen Klammern bereits ein Unterschied von 10° erreicht werden kann. Vergleicht man **7** und **8**, so zeigt sich, dass durch den Einsatz einer anders substituierten Brücke die Bewegungsamplitude um 135° verringert ist. Um zu zeigen, inwieweit die theoretischen Konfigurationsbestimmungen mit experimentellen Ergebnissen übereinstimmen, wurden 2D-NOESY-Spektren der Strukturen **7-9** aufgenommen und diverse H-H-Atomabstände bestimmt. Da der *para*-substituierte Aromat in Struktur **8** frei rotieren kann, sind die aromatischen Protonen H9 und H10 räumlich nicht fixiert, was eine sinnvolle Abstandsbestimmung mittels NOESY unmöglich macht. In Tabelle 4.3 sind daher nur die Abstände der Strukturen **7** und **9** im Vergleich zu theoretisch ermittelten Abständen aufgelistet.

Tabelle 4.3: Vergleich der experimentell (NOESY) und berechneten (B3LYP/6-31G*) Atomabstände [Å] der Strukturen (*S_p*)-**7**, (*R_p*)-**7**, (*S_p*)-**9** und (*R_p*)-**9** (zur Nummerierung der Atome vgl. Abbildung 4.5).

	Abstand [Å], exp.		Abstand [Å], berechnet			
	7	9	(<i>S_p</i>)-7	(<i>R_p</i>)-7	(<i>S_p</i>)-9	(<i>R_p</i>)-9
O7-O7'			8.25	8.12	8.25	8.12
C8-C8'			8.99	9.80	9.05	10.44
H11a-H11b	1.75 ^[a]	1.75 ^[a]	1.75	1.75	1.75	1.75
H11a-H10	2.18	2.22	2.35	2.99	2.34	2.60
H13-H11a	2.41	2.41	2.50	2.46	2.52	2.57
H13-H10	3.02	2.74	3.53	4.99	3.01	4.04
H13-H9	3.00	3.38	3.73	2.48	4.19	3.24
H13-H5	--- ^[b]	--- ^[b]	5.03	2.98	5.91	2.88
H13-H4	2.49	--- ^[b]	2.98	3.58	3.47	3.78
H13-H3	2.36	4.03	2.73	4.93	3.45	5.95

[a] Der Abstand zwischen den diastereotopen Protonen H11a und H11b diente als Referenzabstand.

[b] Im NOESY-Spektrum wurde kein Kreuzsignal erhalten.

Beide Strukturen **7** und **9** zeigen auffällige Unterschiede zwischen den Isomeren S_p und R_p bei Betrachtung der Atomabstände H13-H5 und H13-H3 (grau unterlegt). Für das S -Isomer werden große H13-H5-Abstände (5.03 bzw. 5.91 Å) und kleine H13-H3-Abstände (2.73 bzw. 3.45 Å) erhalten, während für R_p kleine H13-H5- (2.98 bzw. 2.88 Å) und große H13-H3-Abstände (4.93 bzw. 5.95 Å) berechnet werden. Unter der Berücksichtigung, dass mit Hilfe der NOE-Spektroskopie nur Kreuzsignale bis zu einem Abstand von etwa 4 Å erhalten werden können, lässt sich die in Lösung vorliegende Konfiguration der Moleküle **7** und **9** leicht berechnen: Für die Atome H13 und H5 wurde im NOESY-Spektrum bei **7** und **9** kein Kreuzsignal beobachtet, was ein erster Hinweis darauf ist, dass die Strukturen S_p -konfiguriert sind. Dies wird bestätigt, bei Betrachtung des H13-H3-Abstandes: Sowohl für **7** als auch für **9** wird ein Kreuzsignal erhalten, aus dem mit Hilfe der Formel (1) der Abstand bestimmt werden kann.^[24]

$$d_x = d_{ref} \times \frac{\sqrt[6]{I_{ref}}}{\sqrt[6]{I_x}} \quad (1)$$

Hierbei ist d_x der gesuchte Abstand, d_{ref} der Referenzabstand (hier 1.75 Å, siehe Tabelle 4.3), I_{ref} die ermittelte Integralgröße des Referenzkreuzsignals und I_x die ermittelte Integralgröße des Kreuzsignals der Atome, deren Abstand gesucht ist. Für **7** ergibt sich ein Wert von 2.36 Å, für **9** wurden 4.03 Å erhalten, was gut zu den theoretischen H13-H3-Abständen der S -Isomere passt. Die theoretischen und experimentellen Befunde zeigen also übereinstimmend, dass **7** und **9** S_p -konfiguriert vorliegen.

Als nächstes wurden die Scharniere **7-9** im Hinblick auf die Änderung ihrer Bewegungsamplitude bei Komplexbildung mit zweiwertigen Metallionen analysiert. Dabei sollten einerseits unterschiedliche Metallionen (Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} und Hg^{2+}) verwendet und andererseits der Einfluss verschiedener Lösungsmittel (Dichlormethan, Acetonitril, Methanol) untersucht werden. Als Nachweismethoden dienten hier die UV- und CD-Spektroskopie. Neben den drei Scharnieren **7**, **8** und **9** wurden jeweils auch die Referenzsubstanzen **18**, **29** und **34** vermessen (siehe Abbildung 4.7), um die Veränderungen vergleichen zu können. Alle Messungen erfolgten bei einer Scharnier- bzw. Referenzsubstanzkonzentration von 10^{-5} mol/L. Die jeweiligen Metallionen wurden als Trifluormethansulfonat-Lösungen in Acetonitril eingesetzt und im Rahmen eines Übersicht verschaffenden Durchlaufs aller Rezeptor-Metall-Lösungsmittel-Kombinationen in Schritten von 0.5 Äquivalenten zur

jeweiligen Messlösung gegeben. Nach jeder Zugabe wurden ein UV- und ein CD-Spektrum gemessen. Sobald sich das Spektrum nach Metallionenzugabe nicht mehr veränderte, wurde der starke Komplexbildner Cyclam im Überschuss zugegeben, um zu zeigen, dass die Bipyridin-Metall-Komplexierung reversibel ist.

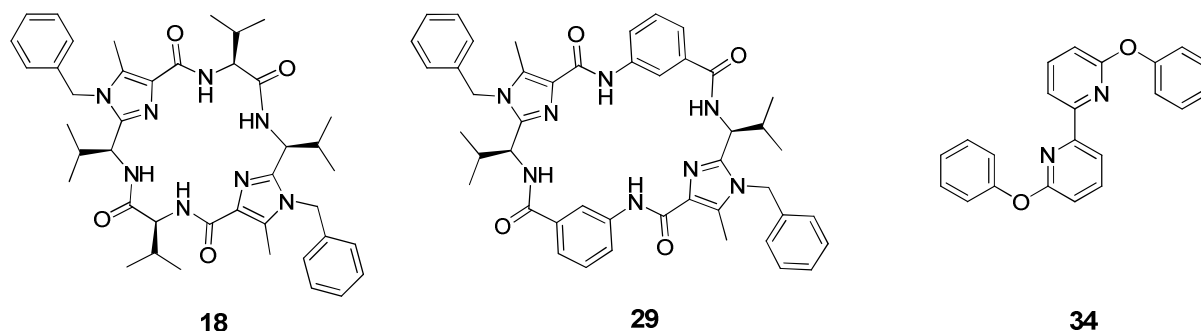


Abbildung 4.7: Referenzsubstanzen **18**, **29** und **34**.

In der nachfolgenden Tabelle ist zu sehen, wieviele Äquivalente (Äq.) bei der jeweiligen Messung benötigt wurden, bis keine Veränderung mehr im Spektrum zu sehen war (Sättigung), und es ist angegeben, wo sich das UV-Absorptionsmaximum der Bipyridinbande vor (λ_v) und nach (λ_n) der Komplexbildung befindet.

Tabelle 4.4: Auswertung der Messungen von **7**, **8**, **9** und **34** in Dichlormethan, Acetonitril und Methanol bei jeweiliger Zugabe von $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, $\text{Cd}(\text{OTf})_2$ und $\text{Hg}(\text{OTf})_2$.

	Cu^{2+}			Zn^{2+}			Cd^{2+}			Hg^{2+}		
	DCM	CH_3CN	MeOH	DCM	CH_3CN	MeOH	DCM	CH_3CN	MeOH	DCM	CH_3CN	MeOH
7												
Äq.	2.5	--- ^[1]	--- ^[1]	1.0	--- ^[1]	--- ^[1]	1.5	--- ^[1]	--- ^[1]	--- ^[1]	--- ^[1]	5.0
λ_v [nm]	307	306	305	307	306	305	307	306	305	307	306	305
λ_n [nm]	331	--- ^[1]	--- ^[1]	329	--- ^[1]	--- ^[1]	321/ 334	--- ^[1]	--- ^[1]	--- ^[1]	--- ^[1]	325
8												
Äq.	2.0	--- ^[1]	--- ^[1]	1.0	+ ^[2]	--- ^[1]	1.5	--- ^[1]	--- ^[1]	+ ^[2]	--- ^[1]	+ ^[2]
λ_v [nm]	295	293	297	295	293	297	295	293	297	295	293	297
λ_n [nm]	319	--- ^[1]	--- ^[1]	325	+ ^[2]	--- ^[1]	323	--- ^[1]	--- ^[1]	+ ^[2]	--- ^[1]	+ ^[2]
9												
Äq.	2.5	+ ^[2]	--- ^[1]	1.5	+ ^[2]	--- ^[1]	2.5	--- ^[1]	--- ^[1]	--- ^[1]	--- ^[1]	5.0
λ_v [nm]	307	306	305	307	306	305	307	306	305	307	306	305
λ_n [nm]	335	+ ^[2]	--- ^[1]	331/ 338	+ ^[2]	--- ^[1]	326	--- ^[1]	--- ^[1]	--- ^[1]	--- ^[1]	333
34												
Äq.	1.5	2.0	--- ^[1]	1.0	1.0	--- ^[1]	1.5	--- ^[1]	--- ^[1]	1.5	2.0	3.0
λ_v [nm]	307	306	305	307	306	305	307	306	305	307	306	305
λ_n [nm]	336	331	--- ^[1]	330/ 343	316/ 342	--- ^[1]	327/ 339	--- ^[1]	--- ^[1]	328/ 339	331/ 337	330/ 341

[1] Die Metallionenzugabe führte zu keiner Veränderung des Spektrums. [2] Die Veränderung des Spektrums bei Metallionenzugabe war minimal und bei >5 Äquivalenten noch nicht abgeschlossen.

Betrachtet man die Messungen des achiralen Bipyridins **34**, so fällt zunächst einmal auf, dass in Dichlormethan eine Komplexierung mit allen verwendeten Metallionen erfolgt. Dies ist schlüssig, da die Metallionen von Dichlormethan nicht solvatisiert werden und als $M(OTf)_2$ einen starken Bipyridinkomplex bilden können. Im Gegensatz zu Dichlormethan sind Acetonitril und Methanol Metallionen-solvatisierende Lösungsmittel, wobei Methanol aufgrund seiner hohen Polarität stärker komplexierend wirkt. Der Grad der Solvatisierung des Metallions hängt davon ab, ob das Metallion eine eher harte oder weiche Lewisäure ist (HSAB-Konzept^[25]). Weiche, große Ionen wie das Hg^{2+} -Ion (Ionenradius: 102 pm^[25]) sollten sich von Acetonitril und Methanol schlechter solvatisieren lassen, während kleine, harte Ionen wie Cu^{2+} und Zn^{2+} (Ionenradius: 73-74 pm^[25]) gut bis sehr gut solvatisiert werden sollten. Diese Annahme spiegelt sich in den vorliegenden Messungen wider: In Acetonitril, welches schwächer solvatisierend ist, lassen sich Zn^{2+} und Cu^{2+} vom Bipyridin **34** komplexieren, während in Methanol keine Komplexierung stattfindet. Das Hg^{2+} -Ion wird hingegen in Acetonitril und Methanol vom Bipyridin gebunden, was zeigt, dass es in beiden Lösungsmitteln schwach solvatisiert vorliegen sollte und/oder eine bessere Bipyridinkomplexbildung als die anderen Metallionen aufweist. Mit dem mittelgroßen Cd^{2+} -Ion findet sowohl in Acetonitril als auch in Methanol keine Bipyridinkomplexbildung statt, d. h. es muss in beiden Lösungsmitteln komplett solvatisiert vorliegen, so dass keine koordinative Bipyridin-Metall-Bindung zustande kommt.

Betrachtet man nun das Komplexierungsverhalten der Scharniere **7-9**, so lässt sich wie schon beim Bipyridin **34** feststellen, dass die beste Komplexierung der Metallionen in Dichlormethan stattfindet. Wie oben erwähnt liegt dies daran, dass die Metallionen von Dichlormethan nicht solvatisiert werden und als $M(OTf)_2$ vorliegen. Hier fällt allerdings auf, dass mit Hg^{2+} keine Komplexierung stattfindet. Dies ist vermutlich auf den Aufbau der Systeme **7-9** zurückzuführen: Aufgrund ihrer starren Struktur kann die Komplexierung der Metallionen nur in der Kavität zwischen Bipyridin und Klammer und nicht nach außen hin stattfinden. Der Hohlraum ist für das große Quecksilbertriflat offensichtlich zu klein, so dass die zur Komplexbildung notwendige Annäherung des Metallions an das Bipyridin nicht stattfinden kann. In Methanol zeigt sich ein komplett gegenteiliges Verhalten: Während Cu^{2+} , Zn^{2+} und Cd^{2+} nicht gebunden werden, lässt sich das Hg^{2+} -Ion komplexieren. Da eine Komplexierung nach außen hin nicht möglich ist, bedeutet dies, dass das

Quecksilberion nun in die Kavität gelangen muss. Wie oben bereits erwähnt wurde, findet in Methanol eine Solvatisierung der Metalltriflate statt, welche mit zunehmender Weichheit der Ionen abnehmen und demnach beim Quecksilberion am schwächsten sein sollte. Das mit Methanol solvatisierte Hg^{2+} -Ion ist deutlich kleiner als $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ oder $\text{Hg}^{2+}(\text{CH}_3\text{CN})_n$ und passt nun in die Kavität, wo es aufgrund der schwachen Solvatisierung gebunden werden kann. Cu^{2+} , Zn^{2+} und Cd^{2+} sind hingegen stärker solvatisiert und lassen sich dadurch nicht mehr durch das Bipyridin komplexieren.

Die Referenzsysteme **18** und **29** wurden ebenfalls untersucht. Sie weisen teilweise kleine Veränderungen der CD-Spektren bei Metallionenzugabe auf, was dafür spricht, dass im Cyclopeptidrückgrat ebenfalls Metallionen mehr oder weniger stark gebunden werden. Dies ist vor allem beim Cu^{2+} - und Hg^{2+} -Ion in allen drei Lösungsmitteln auffällig. Die Affinität von Cyclopeptiden zu Metallen wurde speziell bei Kupfer auch im Rahmen anderer Untersuchungen schon nachgewiesen.^[26]

Da sich mit Zn^{2+} in Dichlormethan und Hg^{2+} in Methanol die interessantesten Ergebnisse ergaben, wurden die Scharniere nochmals genauer bei diesen Bedingungen untersucht. Dazu wurden die jeweiligen Metallionen in Schritten von 0.25 Äquivalenten zu **7**, **8**, **9** und dem Referenz-Bipyridin **34** in einer Mischung aus Dichlormethan/Acetonitril (96:4) bzw. Methanol/Acetonitril (96:4) gegeben und erneut CD- sowie UV-Spektren aufgenommen. Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Veränderung der Spektren des Bipyridins **34** sowie des Scharniers **7** in Dichlormethan/Acetonitril bei Zugabe von Zinkionen.

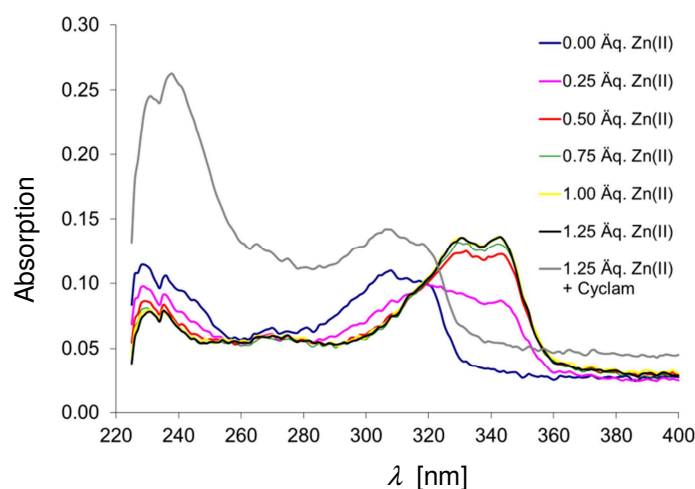


Abbildung 4.8: Veränderung des UV-Spektrums des Bipyridins **34** in Dichlormethan/Acetonitril (96:4) bei Zugabe von $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ und Cyclam.

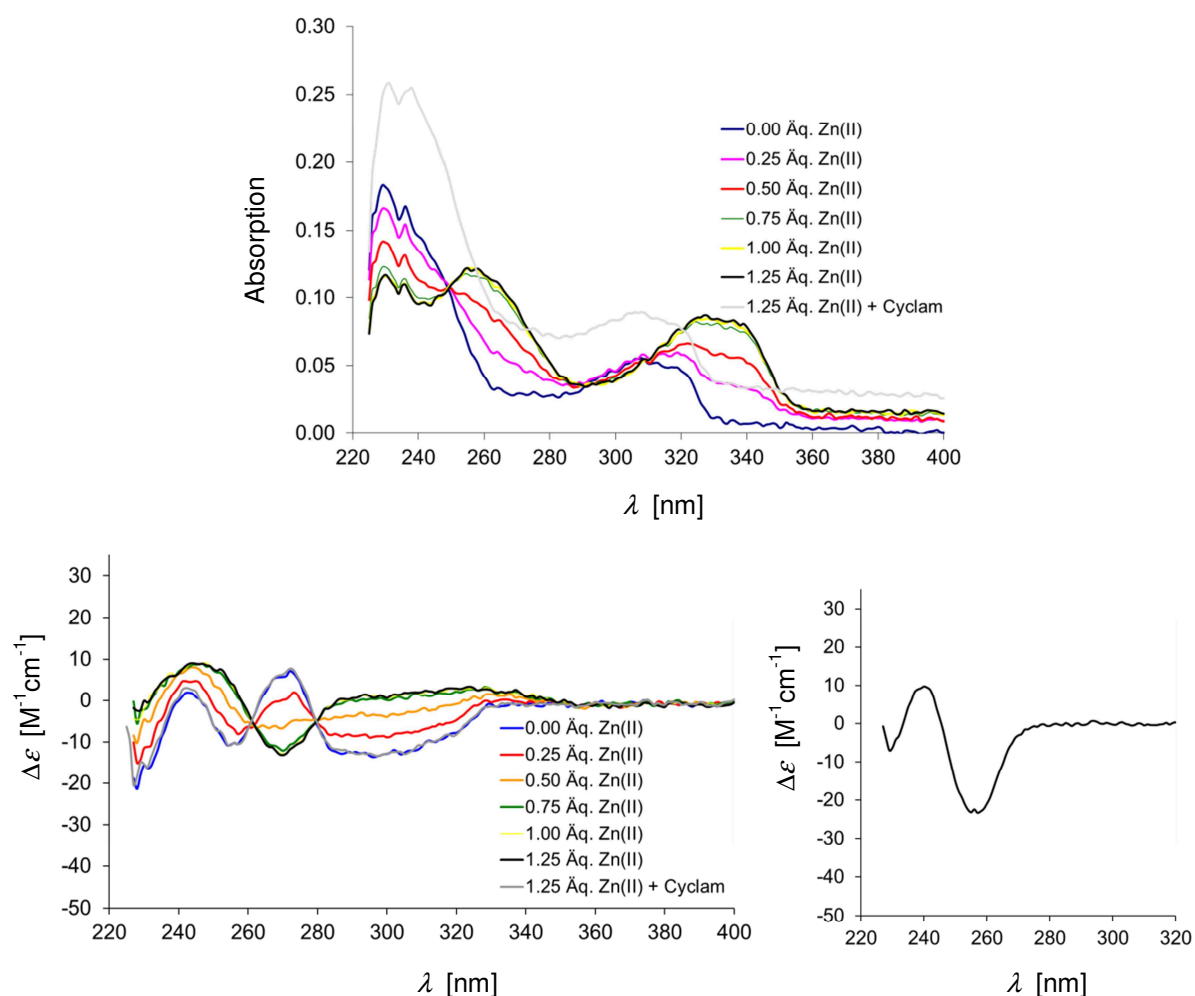


Abbildung 4.9: Veränderung des UV-Spektrums (oben) sowie des CD-Spektrums (unten links) des Scharniers **7** bei Zugabe von Zn(OTf)₂/Cyclam und CD-Spektrum der Valin-Klammer **18** (unten rechts) in Dichlormethan/Acetonitril (96:4).

Beide Verbindungen **34** und **7** zeigen im UV-Spektrum die typische bathochrome Verschiebung der Bipyridinbande von etwa 307 nach 331 nm, welche durch die Komplexierung zustande kommt. Diese ist abgeschlossen, wenn 1.0 Äquivalente Zn²⁺-Ionen zugegeben wurden, und kann mit Cyclam vollständig rückgängig gemacht werden. Die Veränderung des CD-Spektrums von **7** zeigt an, dass eine konformative Änderung stattfindet: Der negative *Cotton*-Effekt bei 296 nm verschwindet bei Metallionenzugabe vollständig, während die positive Bande bei 272 nm in eine negative Bande bei 266 nm umgekehrt wird. Das resultierende Spektrum ähnelt vom Verlauf her stark dem CD-Spektrum der nicht überbrückten Valin-Klammer **18**. Dies lässt sich folgendermaßen deuten: Im unkomplexierten Zustand weist die Bipyridineinheit eine planare Chiralität auf, welche durch die Komplexierung verloren

geht, so dass im CD-Spektrum nur noch die Banden der Chiralitätselemente der Valin-Klammer auftreten.

Für die Scharniere **8** und **9** ergeben sich ähnliche Effekte, wie in der Abbildung 4.10 zu sehen ist.

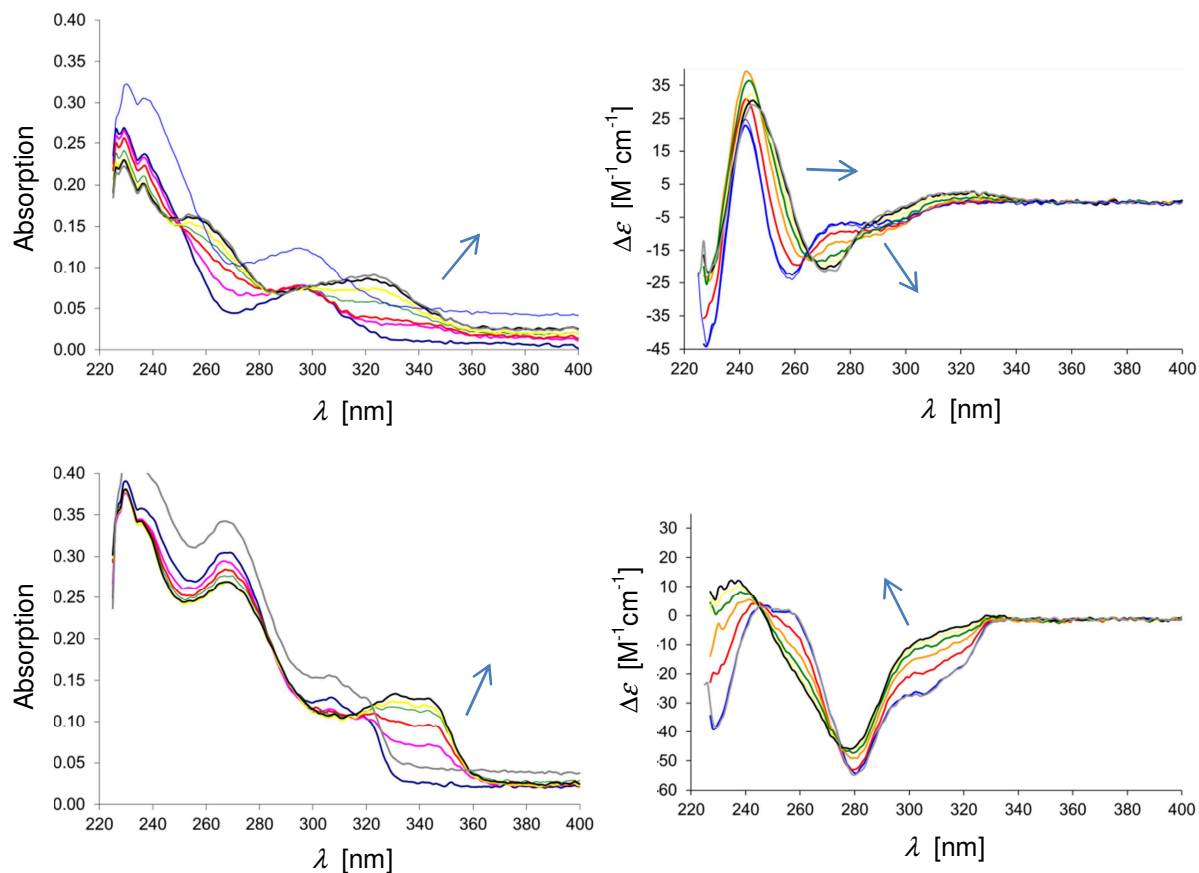


Abbildung 4.10: Veränderung der UV- und CD-Spektren des Scharniers **8** (oben) und **9** (unten) in Dichlormethan/Acetonitril (96:4) bei Zugabe von $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ und Cyclam.

Da die Lage von UV-Banden direkt mit dem Konjugationsgrad der absorbierenden Einheit in Verbindung steht, welcher mit steigender Planarität und Größe eines konjugierten Systems zunimmt und zu einer Rotverschiebung führt, kann man davon ausgehen, dass **7** und **9** im nicht komplexierten Zustand mit $\lambda_{\text{max}} = 307$ nm einen ähnlichen N1-C2-C2'-N1'-Diederwinkel aufweisen, der in Übereinstimmung mit dem achiralen Bipyridin **34** etwa 180° betragen sollte. Die Verbindung **8** weist ein Maximum bei etwa 295 nm auf, was bedeutet, dass die Bipyridineinheit hier nicht mehr planar ist, sondern eine Verdrillung um die Achse aufweisen muss. Diese Beobachtung stimmt sehr gut mit den DFT-Rechnungen zu **8** überein, in welchen ebenfalls eine axiale Anordnung energetisch am günstigsten war.

Wie schon die erste Versuchsreihe zeigte, reicht bei der Zugabe von Hg^{2+} in Methanol/Acetonitril ein Äquivalent nicht aus, um eine vollständige Komplexierung der Bipyridine zu erreichen. Erst nach dem Hinzufügen von mindestens drei Äquivalenten ist keine Änderung mehr im Spektrum zu erkennen. Die Änderung der Spektren ist ansonsten bei allen Molekülen ähnlich wie bei der Zn^{2+} -Zugabe, lediglich die bathochrome Verschiebung, welche durch die Komplexierung hervorgerufen wird, ist geringer. Beim System **7** wird die Bipyridinbande beispielsweise nur von 307 nach etwa 320 nm verschoben (siehe Abbildung 4.11).

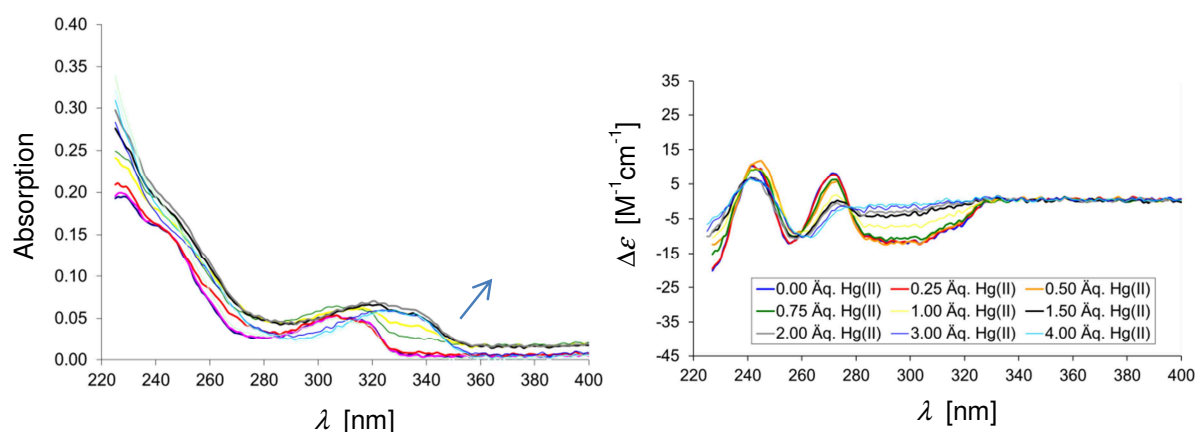


Abbildung 4.11: Veränderung des UV- und CD-Spektrums des Scharniers **7** in Methanol/Acetonitril (96:4) bei Zugabe von $\text{Hg}(\text{OTf})_2$.

Da die Bipyridinbande beim Referenzsystem **34** nach Komplexierung mit Hg^{2+} auch in Dichlormethan/Acetonitril weniger bathochrom verschoben ist (328 nm) als nach Zn^{2+} -Komplexierung (331 nm) im gleichen Lösungsmittel, scheint kein Lösungsmittelleffekt die Ursache zu sein, sondern es müssen verschiedene Bindungsverhältnisse in den beiden Komplexen vorliegen. Folglich wird auch der geringere bathochrome Shift nach Hg^{2+} -Komplexierung der Scharniere in Methanol aufgrund der anderen Bindungsverhältnisse zustande kommen. Da die Lage des Absorptionsmaximums vom N1-C2-C2'-N1'-Diederwinkel des Bipyridins abhängt, sollte es möglich sein, einen Rückschluss auf die Geometrie des Komplexes zu ziehen und den Diederwinkel des Hg^{2+} -Komplexes abzuschätzen, wenn man mit Hilfe von zeitabhängigen DFT-Rechnungen die UV-Spektren eines Bipyridinkomplexes in Abhängigkeit vom Diederwinkel berechnet. Hier wurde wieder das Bipyridin **a** gewählt, und die Rechnungen wurden mittels TD-DFT/6-31G* mit dem einfachen Komplex $[\mathbf{a}^*\text{Zn}(\text{CH}_3\text{CN})_2]^{2+}$ durchgeführt, da dieser die geringste Anzahl an Elektronen und Konformeren aufweist. Die nachfolgende Abbildung zeigt

die relativen Verschiebungen ($\Delta\lambda_{\max}$) der Bipyridinbande dieses Komplexes in Abhängigkeit vom N1-C2-C2'-N1'-Diederwinkel ($\lambda_{\max} = 326 \text{ nm}$ bei einem Diederwinkel von 0°).

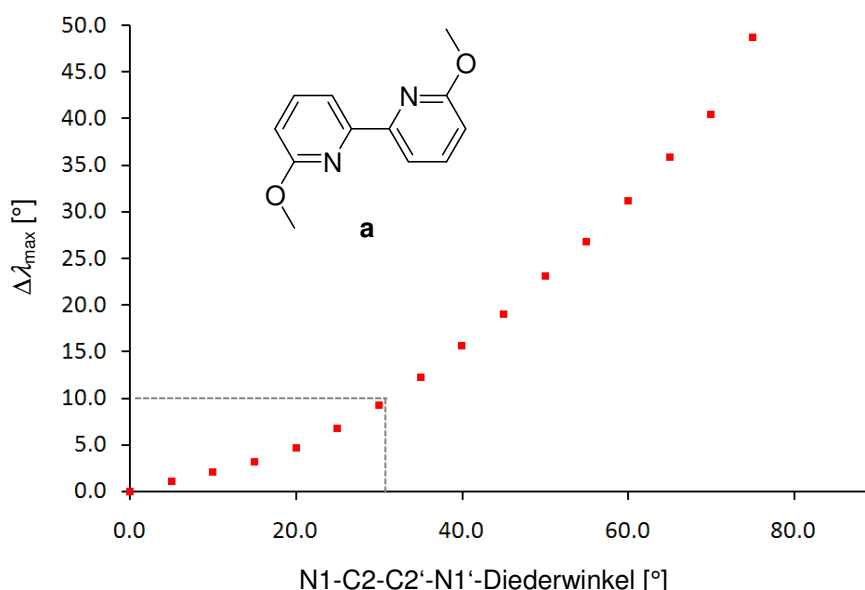


Abbildung 4.12: Relative Verschiebung der Absorptionsmaxima in Abhängigkeit vom Diederwinkel.

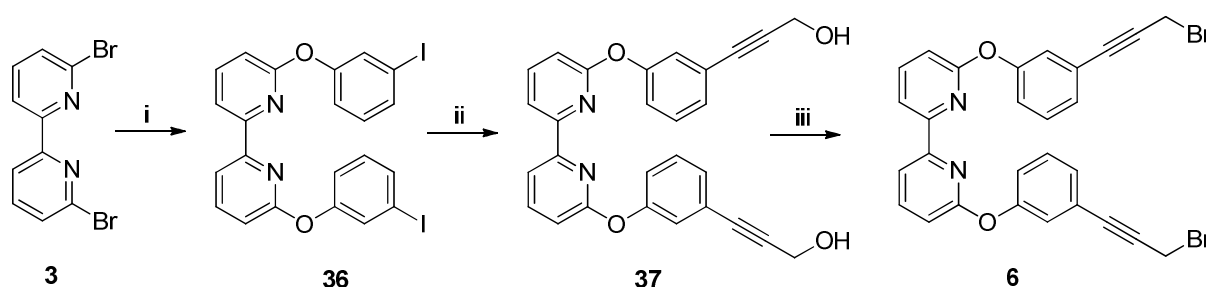
Die Absorptionsmaxima des Hg^{2+} - und des Zn^{2+} -Komplexes von **7** unterscheiden sich – wie oben erwähnt – um etwa 10 nm. Die Grafik zeigt nun, dass eine Verschiebung von 10 nm mit einer Änderung des Diederwinkels um 30° einhergeht. Bezieht man dies auf den Hg^{2+} -Komplex von **7** in Methanol, beträgt die Bewegungsamplitude bei der Schließung des Scharniers nur noch 150° und ist damit sehr viel geringer als die Bewegungsamplitude bei Zn^{2+} -Zugabe in Dichlormethan/Acetonitril.

Die Untersuchungen haben gezeigt, dass es möglich ist, die Bewegungsamplitude der Scharniere in Abhängigkeit vom Metallion, vom Lösungsmittel sowie von der Kombination aus Klammern und Brücken zu variieren. Die größten Bewegungsamplituden wurden hier mit **7** und **9** in Zn^{2+} /Dichlormethan/Acetonitril erzielt. Mit Hg^{2+} in Methanol/Acetonitril waren die Bewegungsamplituden deutlich kleiner, während das Scharnier **8** insgesamt die geringste Bewegungsamplitude aufwies, was im Rahmen der hier durchgeführten Experimente allerdings nicht näher quantifiziert werden konnte.

4.2.6. Synthese der alkinylierten Bipyridinbrücke 6

Wie im letzten Kapitel beschrieben wurde, findet die Metallionenkomplexierung in der Kavität zwischen Brücke und Klammer statt. Durch eine Vergrößerung der Kavität sollte es daher möglich sein, auch größere Metallionen wie z. B. Hg^{2+} zu binden und so eine Scharnierschaltung in Dichlormethan durchzuführen, die mit den kürzeren Brücken **4** und **5** nicht möglich ist. Durch eine Verlängerung der Brücke um zwei Alkineinheiten wird der Abstand zwischen Bipyridineinheit und Klammer größer, während die Konformation des Bipyridins beibehalten werden sollte.

Bei der Synthese der alkinylierten Bipyridinbrücke diente wieder das Dibrombipyridin **3** als Edukt, welches zunächst mit 3-Iodphenol (**35**) verethert und dann mittels *Sonogashira*-Reaktion alkinyliert wurde. Die abschließende Bromierung erfolgte mit Thionylbromid.



Schema 4.12: Dreistufige Synthese der alkinylierten Bipyridinbrücke **6**. Reaktionsbedingungen: i) **35**, KO^tBu , DMF; ii) $\text{C}_3\text{H}_3\text{OH}$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, NEt_3 , CuI , Toluol; iii) SOBr_2 , CHCl_3 .

Die Veretherung wurde mit Kalium-*tert*-butanolat in DMF im 150 °C heißen Ölbad durchgeführt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung wurde ein weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 66% erhalten. Anfangs wurde anstelle von Kalium-*tert*-butanolat Natriumhydrid als Base verwendet; hier war die Ausbeute jedoch deutlich geringer und das Produkt nur schwer von nicht genauer identifizierbaren Nebenprodukten trennbar. Wird anstelle von 3-Iodphenol (**35**) 3-Bromphenol verwendet, können zwar Produktausbeuten über 70% erhalten werden, die anschließende *Sonogashira*-Reaktion ist jedoch aufgrund des reaktionsträgeren Broms erschwert.

Die *Sonogashira*-Reaktion funktionierte am besten in Toluol mit Triethylamin, Kupferiodid und Bis(triphenylphosphin)palladiumdichlorid in der Kälte. Die Grundidee für diese Reaktionsbedingungen entstammt einer Veröffentlichung von *Shishido et al.*^[27] Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie wurde ein gelblich-weißer

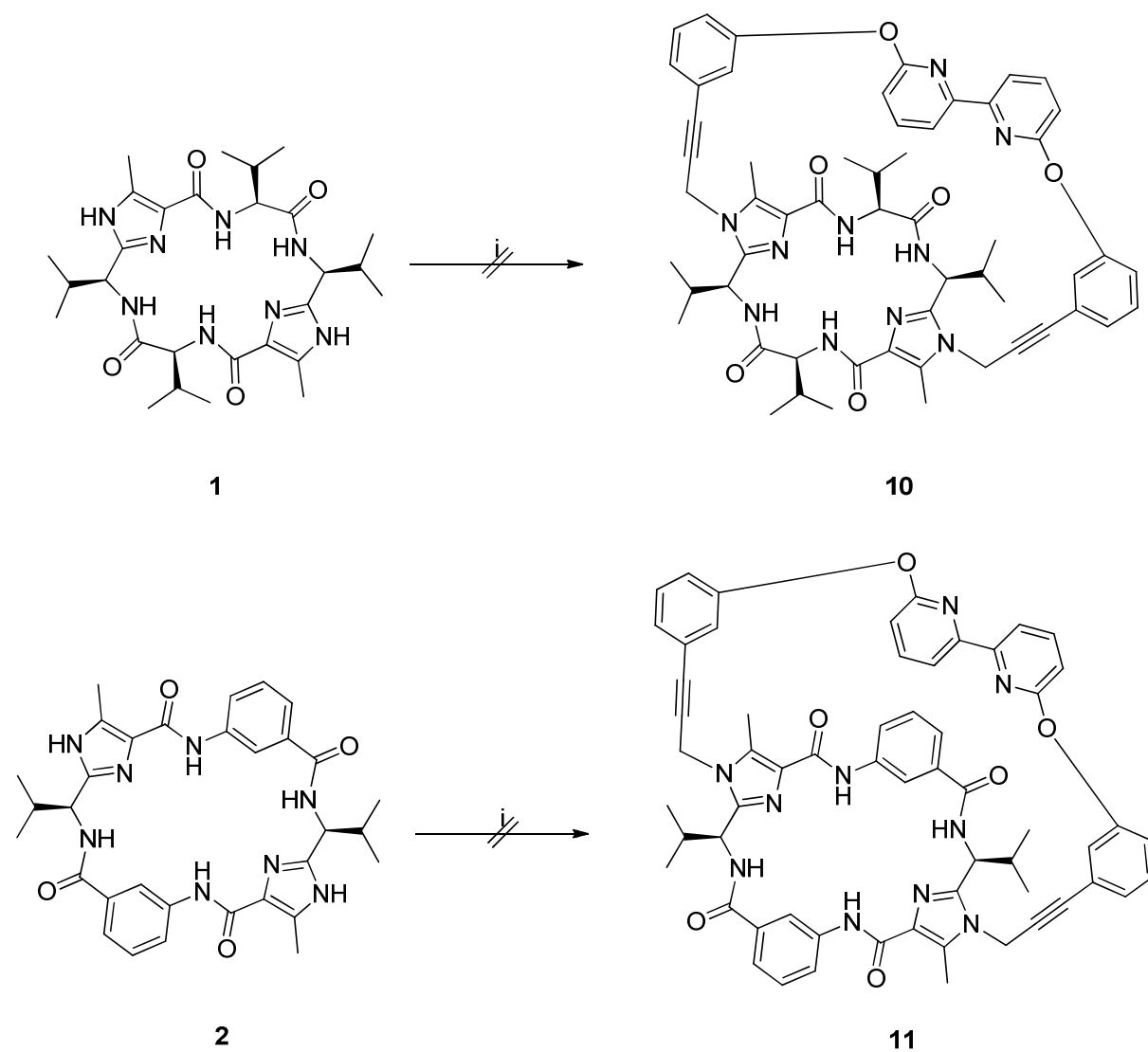
Feststoff mit einer Ausbeute von 61% erhalten, welcher NMR-spektroskopisch und massenspektrometrisch als Produkt **37** identifiziert werden konnte. Im ^1H -NMR-Spektrum ist das Integralverhältnis eines beliebigen aromatischen Protons zu den Methylenprotonen, welche ein Signal bei 4.49 ppm zeigen, erwartungsgemäß 1:2. Im ^{13}C -NMR-Spektrum ist das Signal des iodierten quartären C-Atoms bei 93.6 ppm verschwunden, während bei 87.7 und 85.1 ppm zwei neue Signale, welche den quartären C-Atomen der Dreifachbindung entsprechen, vorzufinden sind.

Die abschließende Bromierung wurde mit Thionylbromid in Chloroform bei Raumtemperatur durchgeführt und lieferte das gewünschte Produkt **6** in quantitativer Ausbeute.

4.2.7. Versuch der Kupplung der alkinylierten Bipyridinbrücke an eine C_2 -symmetrische Klammer

Um weitere schaltbare Bipyridin-Scharniersysteme zu erhalten, wurde versucht, die alkinylierte Bipyridinbrücke **6** mit einer der beiden Klammern **1** oder **2** zu verknüpfen. Dazu wurde die jeweilige Klammer in Acetonitril vorgelegt, mit Cäsiumcarbonat versetzt und nach zehnmütigem Rühren bei 90 °C die Brücke **6** zugegeben. Die Zugabe der Brücke erfolgte portionsweise, um durch den stöchiometrischen Überschuss an reaktionsfähiger deprotonierter Klammer eine schnelle Reaktion der Brücke zu ermöglichen und ihrer möglichen Zersetzung zuvor zu kommen.

Dennoch wurde per DC-Kontrolle eine vorzeitige Zersetzung der Brücke festgestellt, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte nur die jeweilige Klammer zurück gewonnen werden. Auch durch Änderung der Reaktionsbedingungen (Natriumhydrid/Dimethylformamid/Eisbad) gelang es nicht, die Brücke an eine der Klammern anzubringen. Eine ausführliche Untersuchung im Hinblick auf die Eigenschaft als Quecksilber-Komplexbildner konnte somit leider nicht erfolgen.



Schema 4.13: Versuch der Synthese der Scharniere **10** und **11**. Reaktionsbedingungen: i) **6**, Cs_2CO_3 , CH_3CN .

4.3. Propellerphosphinsysteme

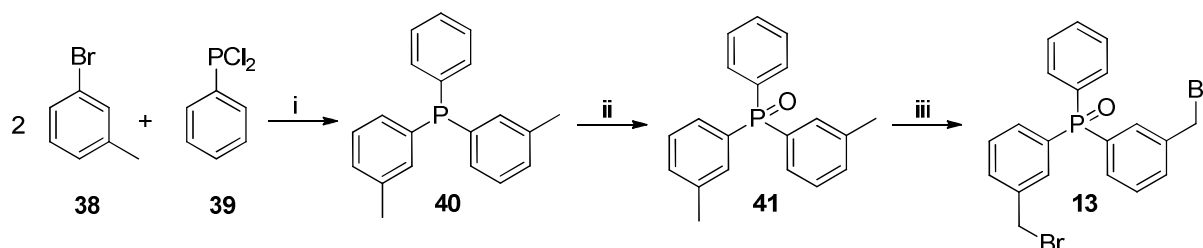
4.3.1. Allgemeine Vorbemerkungen

Bei den in diesem Kapitel beschriebenen Phosphinoxiden wird die Chiralität durch die C_2 -symmetrische Valin-Klammer induziert, d. h. die Ausrichtung der Aryl-Propeller wird lediglich durch eine Verknüpfung an zwei Stellen bestimmt, der dritte Arylring ist freischwebend und richtet sich automatisch mit aus.

4.3.2. Synthese des Triarylphosphinoxids **14**

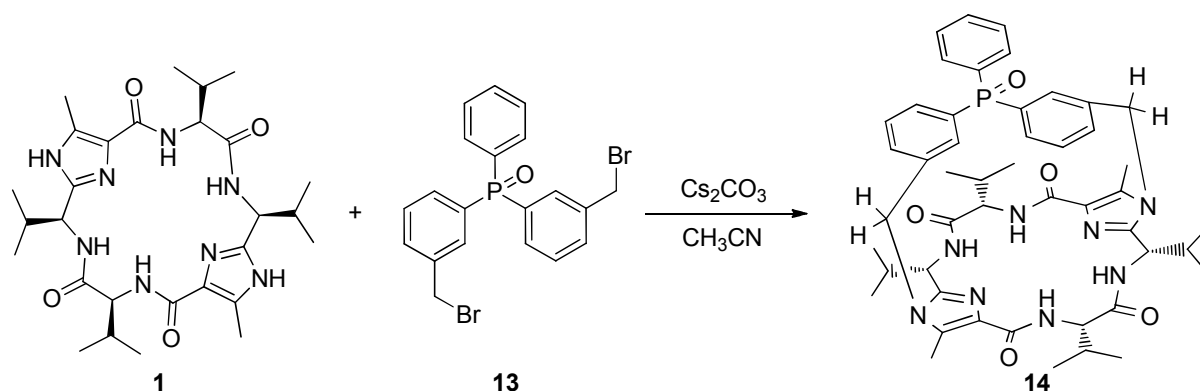
Die Synthese der Phosphinbrücke **13** erfolgte bereits in der Diplomarbeit von Wilch^[28]. Da diese Brücke in Grammengen zur Verfügung stand, musste sie nicht erneut synthetisiert werden, weshalb die Synthese im Folgenden nur kurz erläutert, aber nicht näher beschrieben wird (für genaue Vorschriften siehe [28]).

Die Brücke **13** konnte in einem dreistufigen Prozess hergestellt werden. Zunächst wurden 3-Bromtoluol (**38**) und Dichlorphenylphosphin (**39**) unter *Grignard*-ähnlichen Bedingungen mit Magnesiumspänen zum Phosphin **40** umgesetzt, welches mit Wasserstoffperoxid zum Phosphinoxid **41** oxidiert wurde. Eine zweifache *Wohl-Ziegler*-Bromierung führte letztlich zum gewünschten Produkt **13**.



Schema 4.14: Synthese der Phosphinoxidbrücke **13**. Reaktionsbedingungen: i) Mg, THF, Δ ; ii) H_2O_2 , THF/ H_2O , RT; iii) NBS, AIBN, CCl_4 , Δ .

Die so erhaltene Brücke wurde dann mit der Valin-Klammer **1** in einer nucleophilen Substitution zum chiralen Phosphinoxid **14** umgesetzt.



Schema 4.15: Synthese des Triarylphosphinoids **14**.

Dazu wurde die Klammer **1** in Acetonitril mit Cäsiumcarbonat versetzt, nach zehnminütigem Rühren die Brücke **13** zugegeben und die Mischung eine Stunde lang unter Rückfluss erhitzt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie wurde ein weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 35% erhalten, welcher im ^1H -NMR-Spektrum die charakteristischen Dubletts der Methylenprotonen der überbrückten Klammer bei 5.10 bzw. 4.97 ppm mit einer typischen Kopplungskonstante von 16.0 Hz aufwies.

4.3.3. Untersuchungen des Triarylphosphinoids **14**

Theoretisch können nach der Verknüpfung des Phosphinoids **13** mit der Klammer **1** drei verschiedene Diastereomere entstehen: (*MMM*)-**14** sowie (*PPP*)-**14**, welche eine gegensätzliche Helizität aufweisen, und (*MP*)-**14**, das nicht propellerförmig ist (Abbildung 4.15). Um herauszufinden, welches Diastereomer energetisch am günstigsten ist und daher bevorzugt vorliegen sollte, wurden zunächst DFT-Rechnungen durchgeführt und die Strukturen durch Geometrieoptimierung mit B3LYP/6-31G* bestimmt. Für die drei Isomere ergaben sich nur minimale Energiedifferenzen: Das *MMM*-Isomer ist 7.5 kJmol^{-1} und das *PPP*-Isomer sogar nur 1.7 kJmol^{-1} weniger günstig als (*MP*)-**14**. Die thermodynamische Bevorzugung eines Diastereomers ist hier also nicht sehr hoch, so dass nach der Synthese etwa ein 1:1-Verhältnis von (*MP*)-**14** zu (*PPP*)-**14** erhalten werden sollte, während (*MMM*)-**14** nahezu nicht (< 5%) auftreten sollte. Die experimentelle Darstellung der Verbindung **14** führte allerdings zu überraschenden Ergebnissen: Schon das ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohproduktes (Abbildung 4.13) zeigt an, dass die Reaktion nur ein Hauptprodukt

liefert und Nebenprodukte (z. B. offenkettige Derivate und/oder Polymere) nur in minimalen Ausbeuten (< 3%) entstehen.

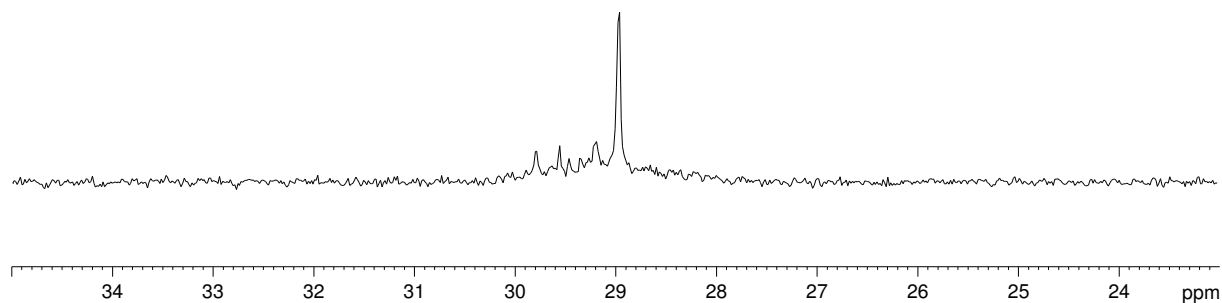


Abbildung 4.13: ^{31}P -NMR-Spektrum des Rohprodukts von **14** in CDCl_3 .

Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung konnte daher auch nur ein Produkt isoliert werden, welches im ^1H -NMR-Spektrum einen einzigen Signalsatz aufwies, was bedeutet, dass **14** entweder einer zur NMR-Zeitskala schnellen Epimerisierung unterliegt oder tatsächlich nur in einer Konformation vorliegt. Dass letzteres zutrifft und keine konformativen Änderungen zwischen $-50\text{ }^\circ\text{C}$ und $100\text{ }^\circ\text{C}$ stattfinden, wurde mittels VT- ^{31}P -NMR-Messungen (Abbildung 4.14) und 2D-NMR-Experimenten bestätigt.

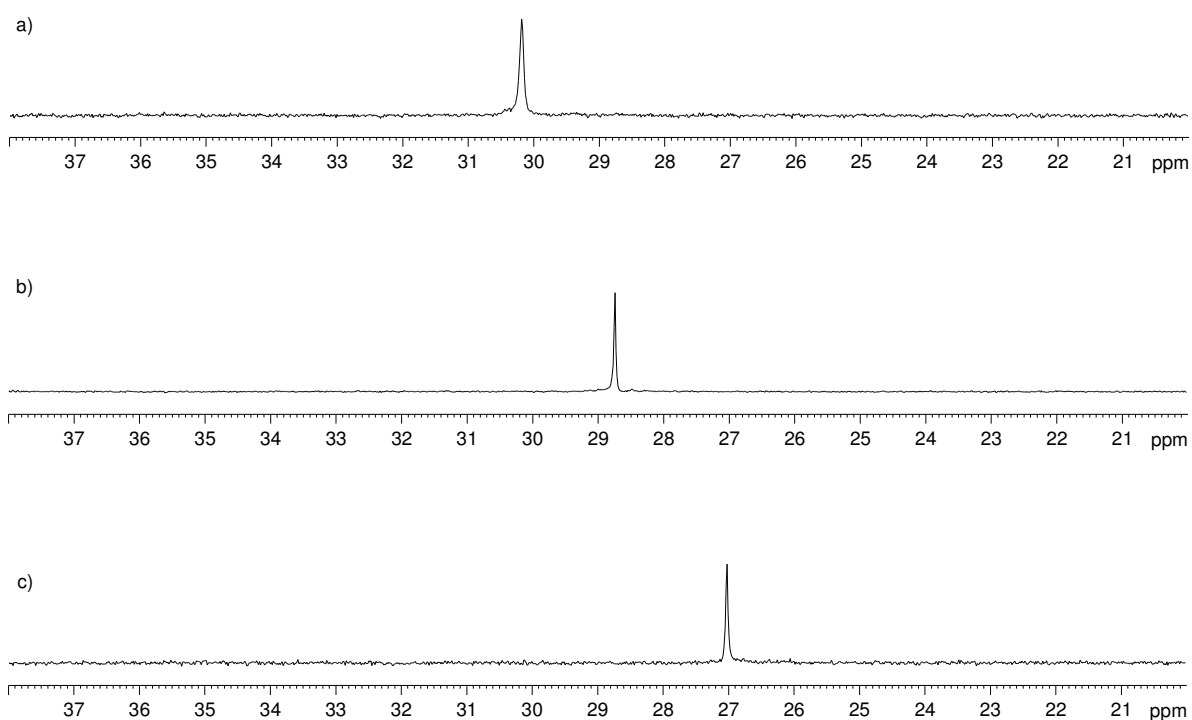


Abbildung 4.14: VT- ^{31}P -NMR-Spektren von **14** in $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ (203 MHz) bei 253 K (a), 298 K (b) und 373 K (c).

In allen Spektren ist nur ein Phosphorsignal zu erkennen, was zeigt, dass weder Einfrieren noch Erhitzen zu einer Mischung aus Diastereomeren führt.

Um Rückschlüsse auf die tatsächlich vorliegende geometrische Struktur von **14** zu ziehen, wurden 2D-NOESY-Spektren aufgenommen und diverse Atomabstände bestimmt (Tabelle 4.5) sowie die relativen Intensitäten der Kreuzsignale zueinander verglichen. Um besser Bezug auf die verschiedenen Atomabstände nehmen zu können, sind die Geometrien der Strukturen in Abbildung 4.15 veranschaulicht.

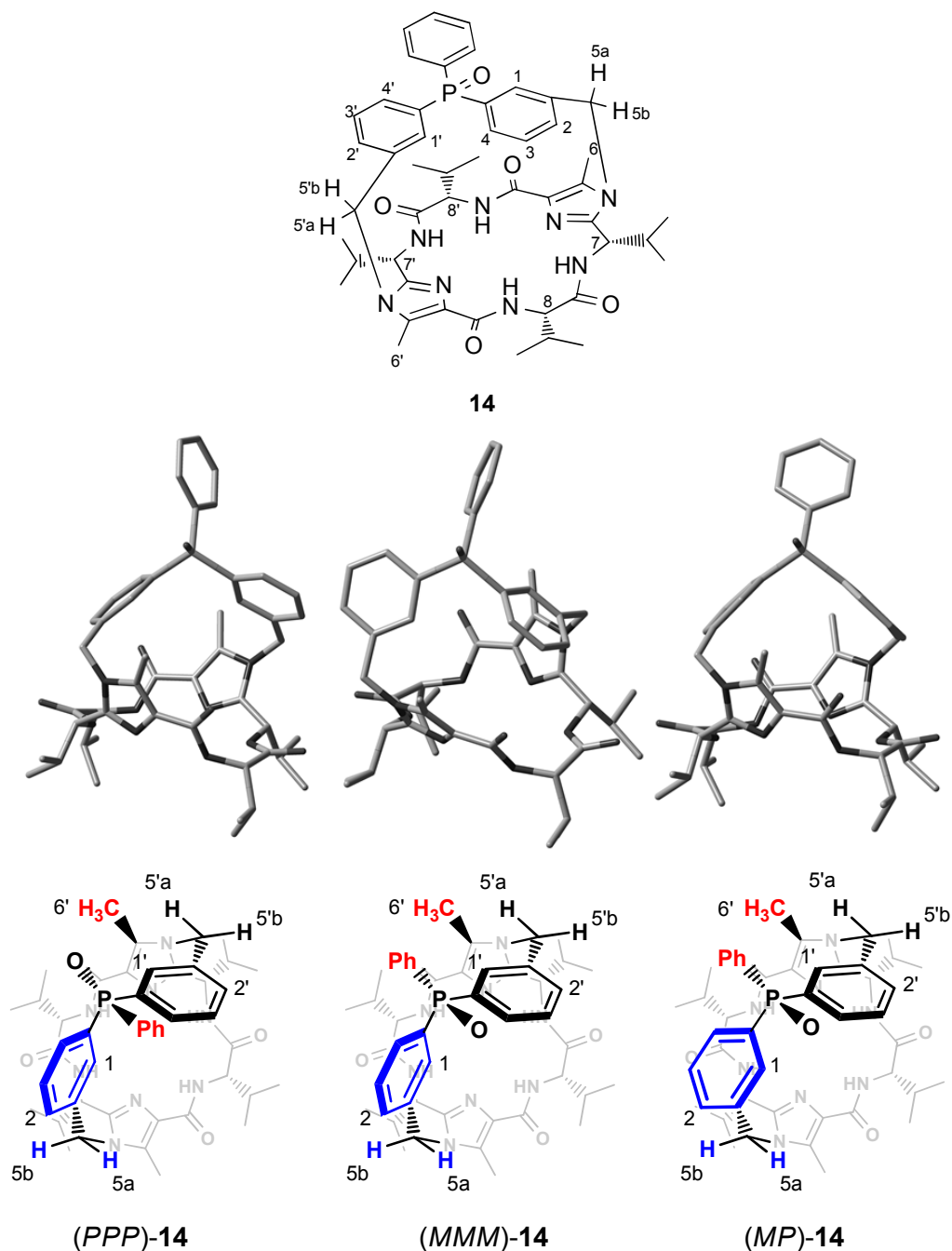


Abbildung 4.15: Nummerierte Verbindung **14** (oben), mittels B3LYP/6-31G* berechnete Strukturen (Mitte) und veranschaulichende Darstellung (unten) der Geometrie der drei Diastereomere (PPP)-**14**, (MMM)-**14** und (MP)-**14**.

Während bei (*MMM*)-**14** und (*PPP*)-**14** ein im Verhältnis zur Klammer flach liegender (schwarz) und ein steil liegender Phenylring (blau) vorliegen, sind bei (*MP*)-**14** beide Phenylringe flach zur Klammer orientiert.

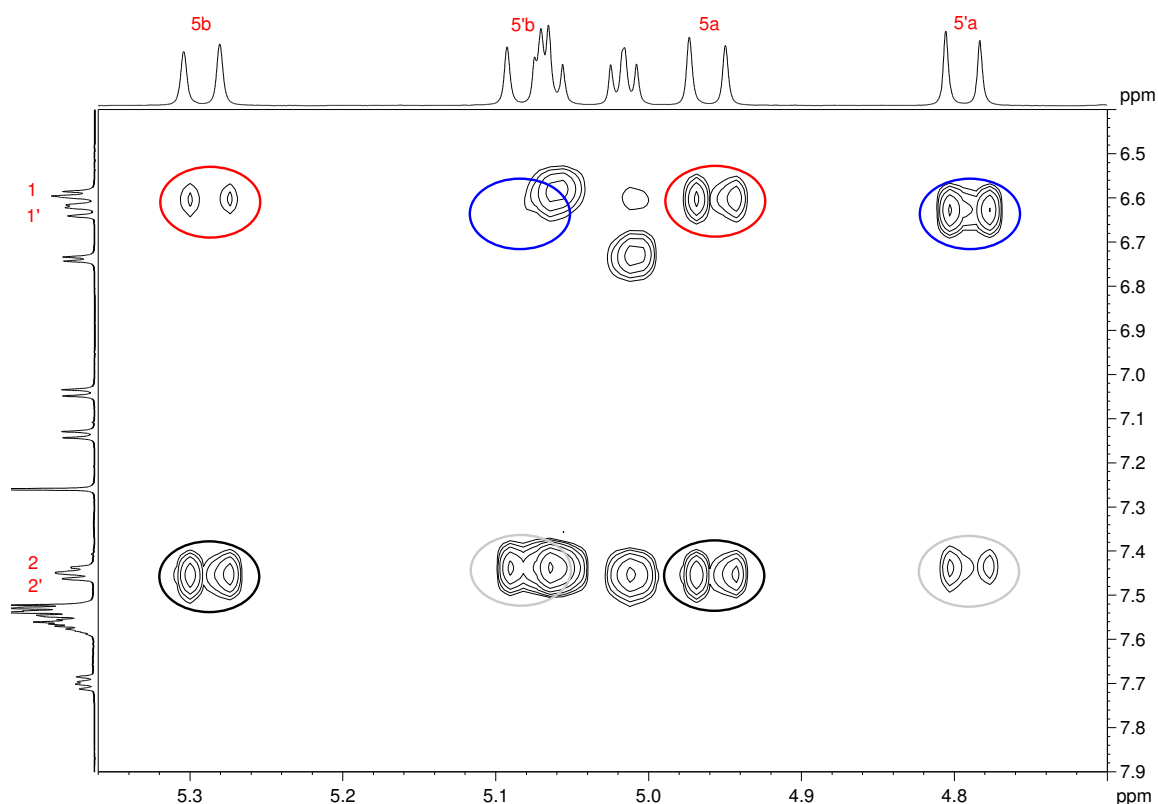


Abbildung 4.16: Ausschnitt aus dem NOESY-Spektrum von **14** (CDCl_3 , 700 MHz).

Durch einen Vergleich der Kreuzsignale der Methylenprotonen H5a und H5b mit dem aromatischen Proton H2 (Abbildung 4.16) lässt sich schnell feststellen, dass der Ring mit dem Proton H2 steil zur Klammer stehen muss, da die Kreuzsignale in etwa die gleiche Intensität aufweisen. Die Signale H2'-H5'a und H2'-H5'b zeigen hingegen einen Unterschied in der Signalintensität, was bedeutet, dass die interatomaren Abstände unterschiedlich sind und der Ring mit dem Proton H2' flach zur Klammer orientiert sein muss. Das Phosphinoxid **14** besitzt also einen steil und einen flach zur Klammer orientierten Ring, weshalb es nicht in Form von (*MP*)-**14** vorliegen kann. Eine Bestätigung dieser Ergebnisse erhält man bei Betrachtung der Abstände H1-H5a und H1-H5b im Vergleich zu H1'-H5'a und H1'-H5'b: Für H1-H5a und H1-H5b sind Kreuzsignale im Spektrum erkennbar, was nur möglich ist, wenn der Ring mit Proton H1 steil zur Klammer orientiert ist. Das Proton H1' zeigt jedoch nur ein Kreuzsignal mit H5'a, während der Atomabstand zu H5'b zu groß ist, um ein

Kreuzsignal im Spektrum zu ergeben. Dies beweist wiederum, dass der Ring mit dem Proton H1' flach zur Klammer liegen muss.

Um zu differenzieren, ob **14** die Konformation (*MMM*)-**14** oder (*PPP*)-**14** einnimmt, wurde u. a. untersucht, ob die Methylprotonen H6' ein Kreuzsignal mit dem nicht an der Klammer befestigten Phenylring (rot in Abb. 4.16) liefern. Da ein Signal sichtbar ist, ist dies ein eindeutiger Hinweis auf die Struktur (*MMM*)-**14**, da bei (*PPP*)-**14** aufgrund des großen Abstandes (5.91 Å) kein derartiges Kreuzsignal entstehen kann. Auch die Atomabstände H6-Ph, H4-Ph und H1'-Ph (grau unterlegt in Tabelle 4.5) lassen den eindeutigen Schluss zu, dass **14** ausschließlich in Form von (*MMM*)-**14** vorliegt.

Tabelle 4.5: Ausgewählte experimentelle sowie mittels DFT-Rechnungen berechnete Abstände der Phosphinoxide (*MMM*)-**14** und (*PPP*)-**14**.

	Atomabstand [Å] (exp.)	Atomabstand [Å] (B3LYP/6-31G*)	
	14	(<i>MMM</i>)- 14	(<i>PPP</i>)- 14
H5a-H5b	1.75 ^[a]	1.75	1.75
H5a-H1	2.65	3.32	3.10
H5a-H2	2.51	3.00	3.26
H5a-H6	2.26	2.59	2.50
H5b-H2	2.39	2.43	2.35
H5b-H1	3.10	3.74	3.80
H6-H1	2.25	2.33	2.20
H6-H4'	2.39	3.11	3.06
H6-Ph	--- ^[b]	6.40	2.75
H2-H8	--- ^[b]	6.56	5.75
H4-Ph	+++ ^[c]	2.94	4.51
H5'a-H1'	2.30	2.55	2.55
H5'a-H2'	2.86	3.69	3.70
H5'a-H6'	2.14	2.54	2.20
H5'b-H2'	2.30	2.46	2.49
H5'b-H1'	--- ^[b]	3.74	3.75
H6'-H1'	1.99	1.99	2.15
H6'-Ph	2.35	2.80	5.91
H2'-H8'	3.81	3.72	3.65
H1'-Ph	+++ ^[c]	2.68	4.36

[a] Der Abstand zwischen den diastereotopen Protonen H5a und H5b wurde als Referenzabstand verwendet. [b] Das NOESY-Spektrum wies kein Kreuzsignal auf. [c] Ein Kreuzsignal war vorhanden, es wurde jedoch überlagert, so dass eine Abstandsbestimmung nicht erfolgen konnte.

Um die Ergebnisse der NMR-Untersuchungen zu bestätigen, wurden CD-Experimente durchgeführt und die erhaltenen Spektren mit berechneten verglichen. Abbildung 4.17 zeigt zunächst einmal temperaturabhängige CD-Spektren von **14** bei -10 °C, 20 °C und 60 °C.

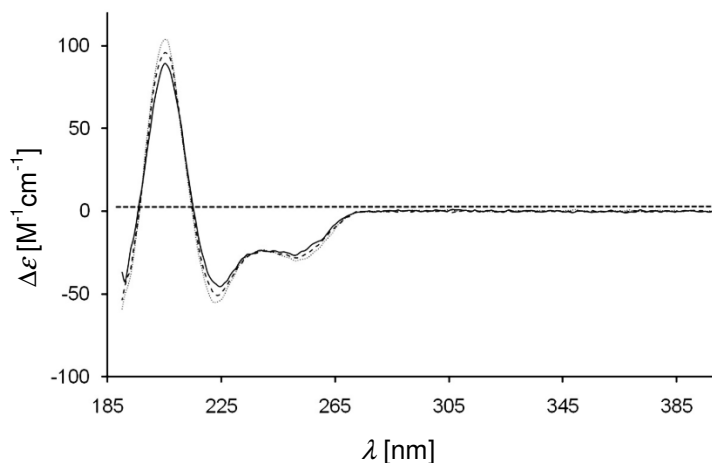


Abbildung 4.17: Temperaturabhängige CD-Spektren von **14** ($c = 10^{-5}$ mol/L) bei -10 °C (graue Kurve), 20 °C (gestrichelte Kurve) und 60 °C (schwarze Kurve) in Acetonitril.

Die erhaltenen Kurven sind nahezu identisch, was bedeutet, dass sich die Konformation von **14** in diesem Temperaturbereich nicht verändert. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der VT-NMR-Untersuchungen.

Die Berechnung der CD-Spektren der drei Isomere *MMM*, *PPP* und *MP* erfolgten mittels zeitabhängiger DFT-Rechnungen mit dem Funktional PBE1PBE und dem Basissatz 6-31G* in Acetonitril als Lösungsmittel. Abbildung 4.18 zeigt das experimentell erhaltene Spektrum im Vergleich zu den berechneten Spektren.

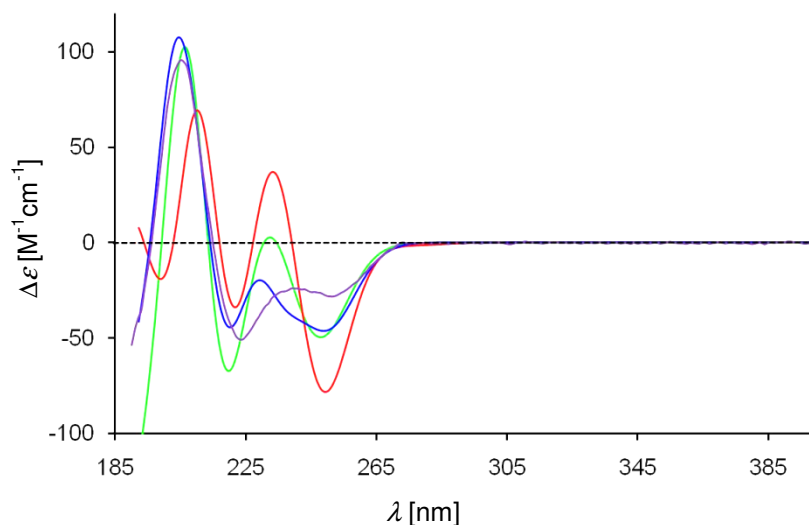


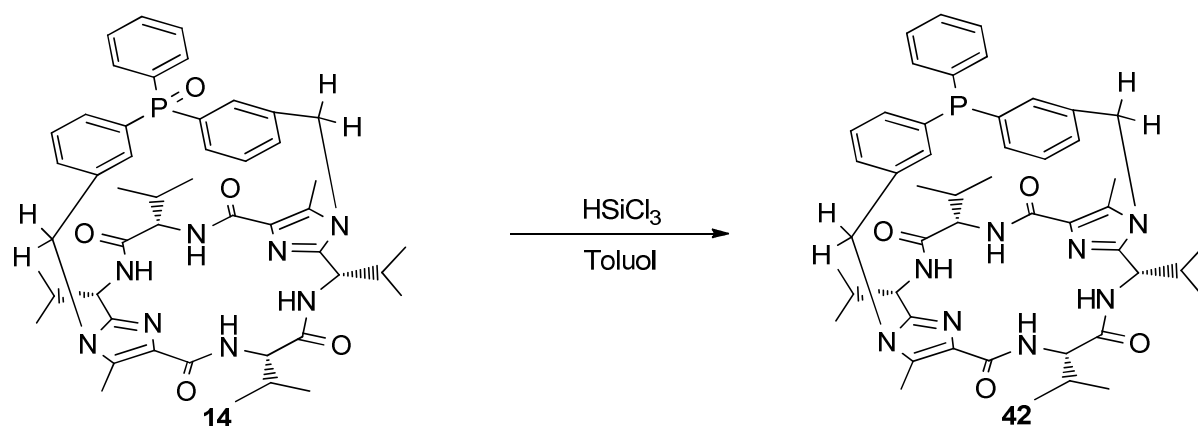
Abbildung 4.18: Experimentell erhaltenes CD-Spektrum von **14** (violett) im Vergleich zu berechneten CD-Spektren (PBE1PBE/6-31G*) von (*MMM*)-**14** (blau), (*PPP*)-**14** (grün) und (*MP*)-**14** (rot).

Der Vergleich der Spektren zeigt, dass (*MMM*)-**14** die vorliegende Konformation ist. Das experimentell erhaltene CD-Spektrum zeigt einen stark positiven *Cotton*-Effekt bei 200 nm und zwei negative *Cotton*-Effekte bei 225 nm und 250 nm. Der Übergang vom einen Minimum zum anderen erfolgt über ein flaches Maximum bei etwa 235 nm, welches ebenfalls einen negativen $\Delta\varepsilon$ -Wert aufweist. Die berechneten Spektren weisen zwar alle einen ähnlichen Kurvenverlauf auf, aber nur die Kurve von (*MMM*)-**14** hat ein Maximum bei 235 nm mit einem negativen $\Delta\varepsilon$ -Wert, welcher wie im gemessenen Spektrum bei etwa $-25 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ liegt. In Übereinstimmung mit den NMR-Daten kann hier also bestätigt werden, dass **14** ausschließlich in der Form (*MMM*)-**14** vorliegt.

Da die Strukturberechnungen von **14** ergaben, dass (*MMM*)-**14** mit einer Energiedifferenz von 7.5 kJmol^{-1} im Vergleich zu *MP* das ungünstigste der drei Isomere ist, kann die Bildung von **14** nicht aus thermodynamischen Gründen erfolgen, sondern muss kinetisch bevorzugt sein. Diese kinetische Kontrolle muss während der Alkylierung stattfinden, so dass eine Inversion der Helizität effektiv durch die chirale Klammer unterdrückt wird.

4.3.4. Reduktion des Triarylphosphinoxids **14**

Chirale Triarylphosphinoxide werden in der asymmetrischen Katalyse weniger verwendet als Triarylphosphine. Daher wurde versucht, das Phosphinoxid **14** in das entsprechende Phosphin **42** zu überführen.



Schema 4.16: Reduktion des Phosphinoxids **14** zum Phosphin **42**.

Als Reduktionsmittel wurde Trichlorsilan verwendet, da Silizium eine höhere Affinität zum Sauerstoff aufweist als Phosphor. Zunächst wurde die Reaktion in deuteriertem

Chloroform durchgeführt, um eine schnelle Reaktionskontrolle mittels ^{31}P -NMR zu ermöglichen. Es stellte sich jedoch heraus, dass in deuteriertem Chloroform bei 50 °C auch nach 24 Stunden keine Reduktion stattfand und weiterhin ausschließlich das Phosphoroxidsignal bei 28.81 ppm im NMR-Spektrum sichtbar war. Durch zweistündiges Erhitzen bei 85 °C in Toluol sowie anschließende Säulenchromatographie gelang es schließlich das Phosphin **42** zu erhalten, was im ^{31}P -NMR-Spektrum durch das Phosphorsignal bei -1.7 ppm belegt wird.

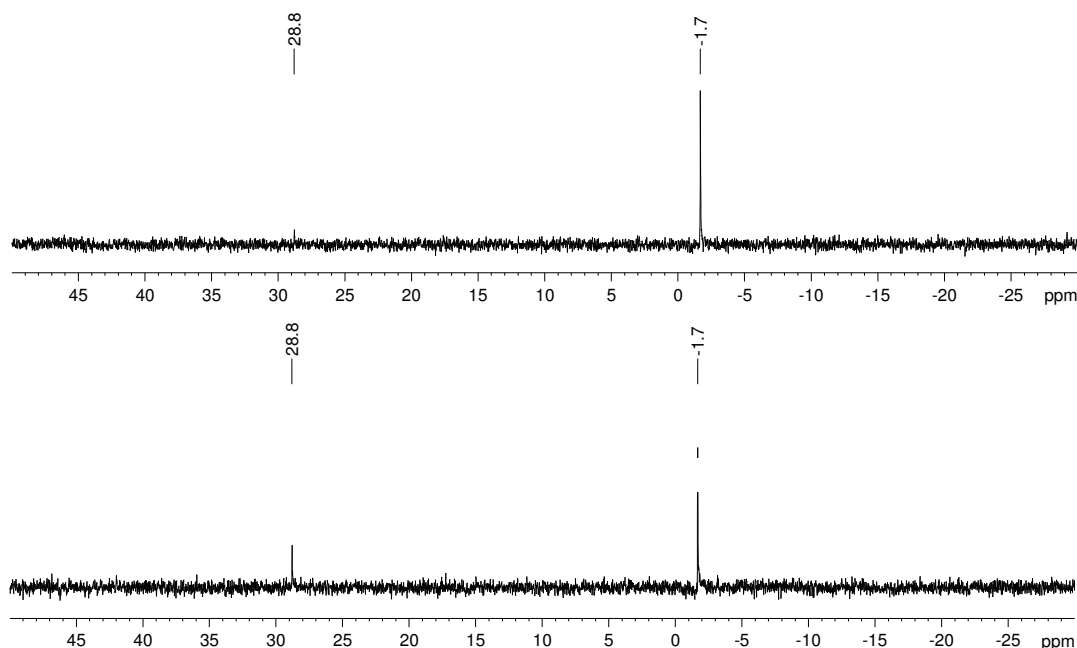


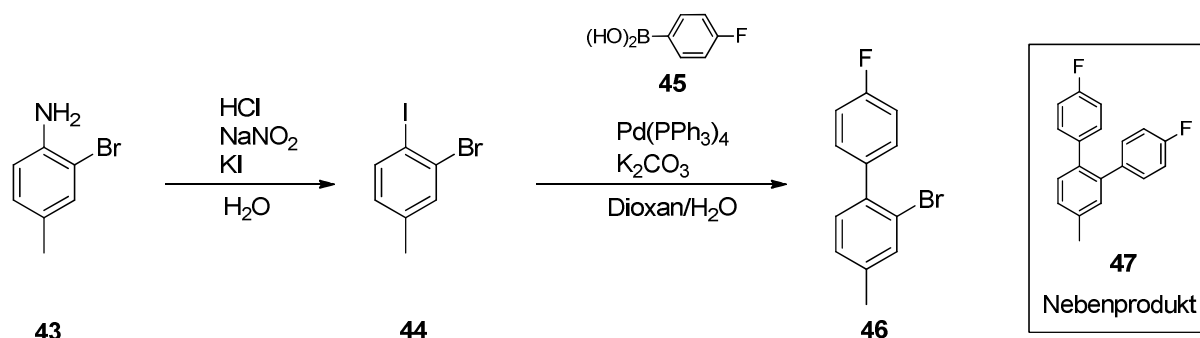
Abbildung 4.19: a) ^{31}P -NMR-Spektrum in CDCl_3 direkt nach der Aufarbeitung; b) ^{31}P -NMR-Spektrum in CDCl_3 nach 24 Stunden.

Das Spektrum, welches direkt im Anschluss an die Säulenchromatographie aufgenommen wurde, lässt schon erahnen, dass die Rückbildung des Phosphinoxids **14** relativ schnell einsetzt. Die Aufnahme eines weiteren Spektrums nach 24 Stunden beweist, dass das Phosphin **42** in Lösung nicht oxidationsstabil ist und – zumindest in den hier vorliegenden geringen Konzentrationen – relativ schnell reoxidiert. Eine weitere Untersuchung im Hinblick auf die Struktur und den Einsatz in der asymmetrischen Katalyse wurde aufgrund dieser Reoxidationsempfindlichkeit nicht durchgeführt.

4.3.5. Versuch der Synthese des Bis(biphenyl)arylphosphinoxids **48**

Um ein sterisch anspruchsvolleres Phosphinoxid zu erhalten, welches ebenfalls eine eindeutige Konformation einnimmt, wurde versucht, Dichlorphenylphosphin **39** mit

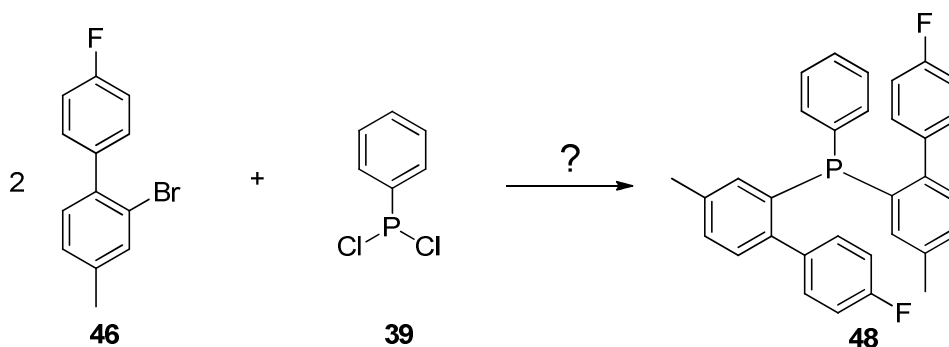
dem Biphenylderivat **46** umzusetzen. Die Synthese dieses Derivats erfolgte in zwei Stufen aus 2-Brom-4-methylanilin (**43**). Zunächst wurde das Anilin in einer Diazotierungsreaktion^[29] in das Iodderivat **44** umgewandelt, welches mit der Boronsäure **45** über eine *Suzuki*-Kupplung^[30] zur Biphenylverbindung **46** umgesetzt wurde.



Schema 4.17: Synthese der Biphenylverbindung **46**.

Das Anilin **43** wurde in konzentrierter Salzsäure vorgelegt und in der Kälte mit Natriumnitrit versetzt. Nach einer Stunde Rühren wurde Kaliumiodid hinzugegeben und über Nacht weiter gerührt. Das Produkt **44** wurde nach wässriger Aufarbeitung und ohne weitere Aufreinigung als orange-braune Flüssigkeit mit einer Ausbeute von 94% erhalten. Die *Suzuki*-Reaktion wurde in einer Mischung aus Dioxan und gesättigter Kaliumcarbonatlösung durchgeführt. Aufgrund der Oxidationsempfindlichkeit des Palladiumkatalysators wurde das Dioxan nach der Freeze-Pump-Thaw-Methode^[31] entgast und durch die Kaliumcarbonatlösung fünfzehn Minuten lang Argon geleitet. Die Edukte **44** und **45** wurden unter Argon im Lösungsmittelgemisch vorgelegt, mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium versetzt und über Nacht bei 100 °C erhitzt. Nach Aufarbeitung und Aufreinigung ergab sich das Biphenylderivat als klare Flüssigkeit (54%). Bei dieser Reaktion lässt sich die Entstehung des zweifach phenylierten Nebenproduktes **47** nicht vermeiden, durch den Einsatz eines Unterschusses an Boronsäure und Verwendung von weniger konzentrierten Reaktionslösungen lässt sie sich jedoch einschränken, da dann fast ausschließlich die bevorzugte Reaktion mit Iod erfolgt.

Im nächsten Schritt sollte das Phosphin **48** aus dem Biphenylderivat **46** und Dichlorphenylphosphin (**39**) hergestellt werden, was im Rahmen dieser Arbeit leider nicht gelang.



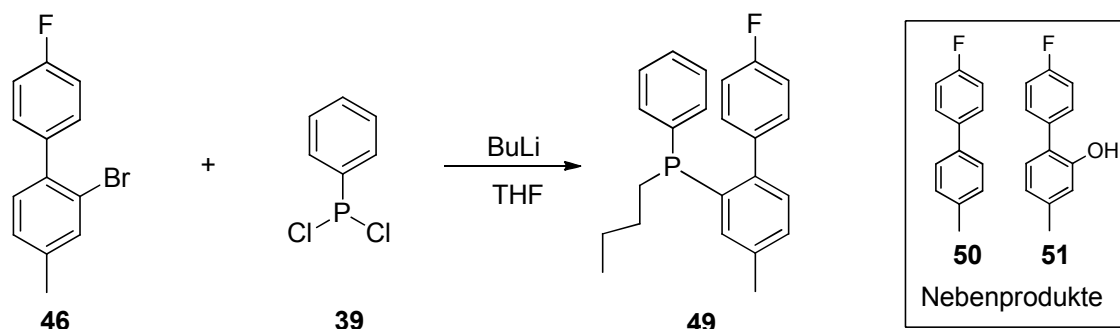
Schema 4.18: Herausfordernde Synthese des Phosphins **48**.

In Analogie zur Synthese des Phosphinoxids **13** wurde zunächst versucht, das Phosphin **48** unter herkömmlichen *Grignard*-Bedingungen zu erhalten. Dazu wurde die Biphenylverbindung **46** zu Magnesiumspänen (aktiviert durch Iodzugabe) in trockenem Tetrahydrofuran gegeben und erhitzt. Da sich die Magnesiumspäne größtenteils auflösten, war anzunehmen, dass die Biphenyl-*Grignard*-Verbindung entstanden war, so dass nach Abkühlung Dichlorphenylphosphin (**39**) hinzugefügt wurde. Die wässrige Aufarbeitung erfolgte nach einer Reaktionszeit von etwa 20 Stunden, lieferte allerdings kein Phosphin **48**, sondern nur das hydrolysierte Produkt 4-Fluor-4'-methyl-1,1'-biphenyl, was beweist, dass die *Grignard*-Verbindung zwar entstanden sein musste, sich aber nicht mit Dichlorphenylphosphin umsetzen ließ.

Ein weiterer Versuch bestand darin, das Biphenylderivat **46** mit der *Grignard*-Verbindung Isopropylmagnesiumchlorid in einer Metall-Halogen-Austauschreaktion zum Biphenylmagnesiumchlorid umzusetzen und dieses mit Dichlorphenylphosphin in das Produkt **48** zu überführen. Hierbei wurde bei -50 °C in trockenem Tetrahydrofuran unter Argon gearbeitet. Dennoch konnte am Ende nur das Edukt **46** zurück gewonnen werden, was zeigt, dass noch nicht einmal die Biphenyl-*Grignard*-Verbindung entstanden ist, da sonst anstatt des Edukts wieder das hydrolysierte Produkt 4-Fluor-4'-methyl-1,1'-biphenyl hätte isoliert werden können.

Eine dritte Idee war, das Biphenylderivat **46** in ein Lithiumorganyl zu überführen und mit Dichlorphenylphosphin umzusetzen. Dazu wurde **46** in trockenem Tetrahydrofuran vorgelegt und bei -80 °C Butyllithium hinzugetropft. Nach Zugabe des Phosphins wurde auf Raumtemperatur erwärmt und wässrig aufgearbeitet. Die Reaktionsmengen von Butyllithium und Dichlorphenylphosphin wurden variiert. Anfangs wurde ein leichter Überschuss an Butyllithium (1.1 Äquivalente bezogen auf **46**) und die halbstöchiometrische Menge an Dichlorphenylphosphin verwendet.

Dabei entstand als Hauptprodukt das Phosphin **49** (siehe Schema 4.19), welches anstatt eines zweiten Biphenylrestes eine Butylkette enthält.



Schema 4.19: Entstehung unerwünschter Produkte durch Reaktion mit Butyllithium.

Um eine Lithiierung aller Biphenylmoleküle zu garantieren, wurden weitere Versuche mit einem Überschuss (drei- bis zehnfach) an Butyllithium durchgeführt. Um das überschüssige Butyllithium zu zerstören, wurde die Reaktionslösung vor Zugabe des Phosphins auf 0 °C erwärmt. Dabei sollte noch vorhandenes Butyllithium mit dem Lösungsmittel Tetrahydrofuran in einer Zersetzungsreaktion abreagieren. Nach 30 Minuten Rühren wurde die Mischung wieder auf -80 °C gekühlt und Dichlorphenylphosphin zugegeben. Leider konnten im Rahmen dieser Reaktionsführung wieder nur das Phosphin **49**, das Hydrolyseprodukt **50** sowie das Hydroxyderivat **51** isoliert werden. Auch durch eine Reduktion der Dichlorphenylphosphin-Menge auf 0.4 Äquivalente konnte die Substitution des Dichlorphenylphosphins durch das Butylat-Ion nicht unterdrückt werden.

Dass in keinem Fall das gewünschte Phosphin **48** erhalten werden konnte, könnte sterische Gründe haben. Vermutlich ist nach der ersten Substitution des Dichlorphenylphosphins durch das Biphenyl **46** die zweite Substitution durch ein weiteres Biphenylmolekül räumlich erschwert, so dass das sterisch weniger anspruchsvolle Butylat-Ion das zweite Chlorid substituieren kann. Der Erhalt des Hydrolyseprodukts **50** spricht zumindest dafür, dass eigentlich genügend Biphenylmoleküle zur Reaktion mit dem Dichlorphenylphosphin zur Verfügung standen. Warum selbst bei einem Einsatz von 1.1 Äquivalenten Butyllithium das Biphenylbutylphenylphosphin **49** als Hauptprodukt entsteht, ist hier jedoch unklar, da nach der Reaktion des Biphenyls **46** mit Butyllithium maximal noch 0.1 Äquivalente Butyllithium zur Chlorid-Substitution zur Verfügung stehen.

4.4. Strukturuntersuchungen cyclopeptidischer Imidazol-Klammern

4.4.1. Allgemeine Vorbemerkungen

Da die Valin-Klammer im Arbeitskreis Haberhauer am häufigsten zur Induktion von Chiralität verwendet wird, ist ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit die genaue Strukturanalyse dieser Klammer. Dazu wurden der Einfluss von Säure sowie Veränderungen durch Amid-Methylierung untersucht und die Klammer-Brücken-Struktur nach Anbringung einer einfachen Brücke bestimmt.

4.4.2. Strukturuntersuchung der Valin-Klammer **18**

Die benzylierte Valin-Klammer **18** wurde zunächst NMR-spektroskopisch untersucht. Um eine genaue Zuordnung aller Atome zu treffen, wurden 2D-Messungen durchgeführt und die Abstände zwischen diversen Atomen mittels NOE-Spektroskopie bestimmt. Die folgenden Abbildungen zeigen das ^1H - und das ^{13}C -NMR-Spektrum von **18** sowie die entsprechenden Zuordnungen.

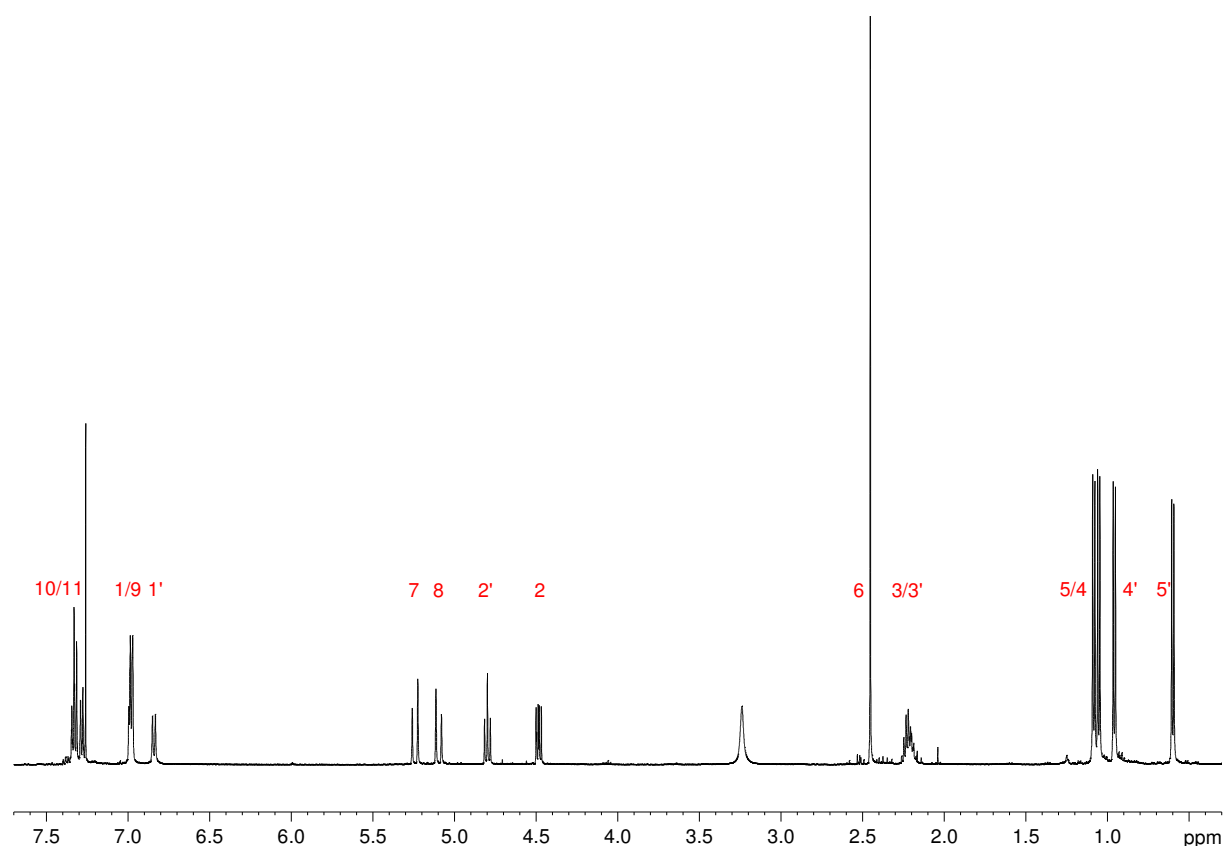


Abbildung 4.20: Nummeriertes ^1H -NMR-Spektrum der Klammer **18** in CDCl_3 (500 MHz).

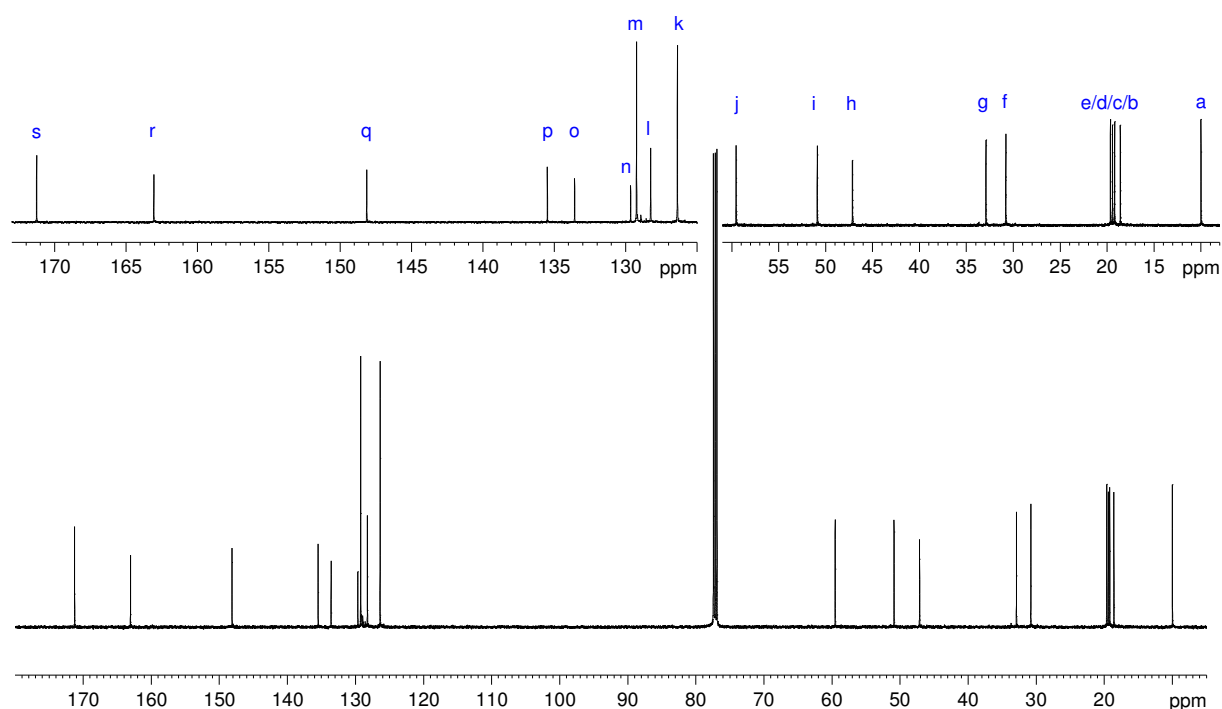


Abbildung 4.21: ^{13}C -NMR-Spektrum der Klammer **18** in CDCl_3 (125 MHz).

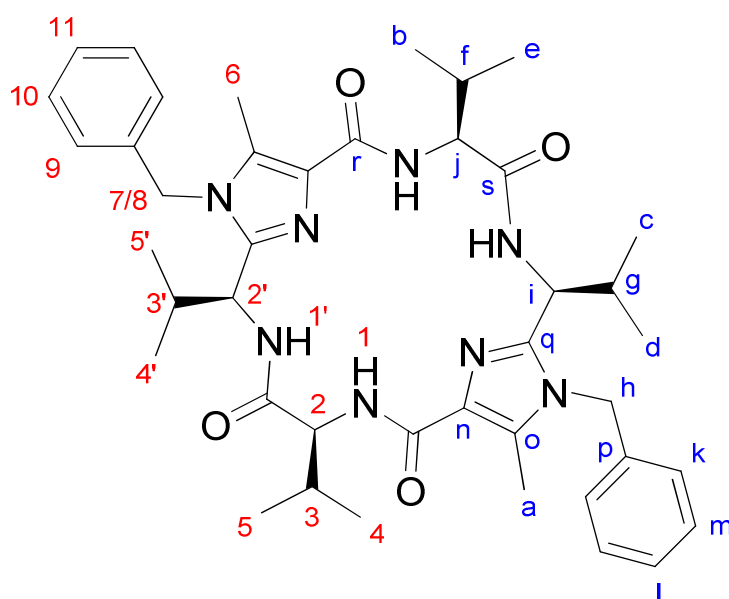


Abbildung 4.22: Zuordnung der H-Atome (rote Zahlen) und der C-Atome (blaue Buchstaben) von **18**.

Eine genaue Übersicht über die Zuordnung der ^1H -NMR-Signale sowie deren Aufspaltung und Signalgröße (Integrale) ist in Tabelle 4.6 zusammengestellt.

Tabelle 4.6: Auflistung und Zuordnung der ^1H -NMR-Signale der Klammer **18**.

δ [ppm]	Multiplizität	Kopplung [Hz]	Integral ^[a]	Zuordnung
7.35-7.28	Multiplett	---	3	H_{ar} (10/11)
7.00-6.97	Multiplett	---	3	H_{ar} (9), NH (1)
6.84	Dublett	8.5 (3J)	1	NH (1')
5.24	Dublett	17.0 (2J)	1	CH_2 (8)
5.10	Dublett	17.0 (2J)	1	CH_2 (7)
4.82-4.78	Multiplett	---	1	NHCHCH (2')
4.50-4.47	Multiplett	---	1	NHCHCH (2)
2.45	Singulett	---	3	Imidazol- CH_3 (6)
2.25-2.19	Multiplett	---	2	$\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$ (3/3')
1.08	Dublett	7.0 (3J)	3	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (5)
1.05	Dublett	7.0 (3J)	3	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (4)
0.96	Dublett	7.0 (3J)	3	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (4')
0.60	Dublett	7.0 (3J)	3	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (5')

[a] Das Signal von H8 wurde auf 1 gesetzt und diente als Referenz für die anderen Signale. Die Klammer **18** ist C_2 -symmetrisch, die Gesamtzahl der H-Atome ist daher doppelt so hoch wie die Summe der hier aufgelisteten Integrale.

Die Abbildung 4.23 zeigt die aus DFT-Rechnungen (B3LYP/6-31G*) erhaltene Struktur der Valin-Klammer **18** aus verschiedenen Perspektiven.

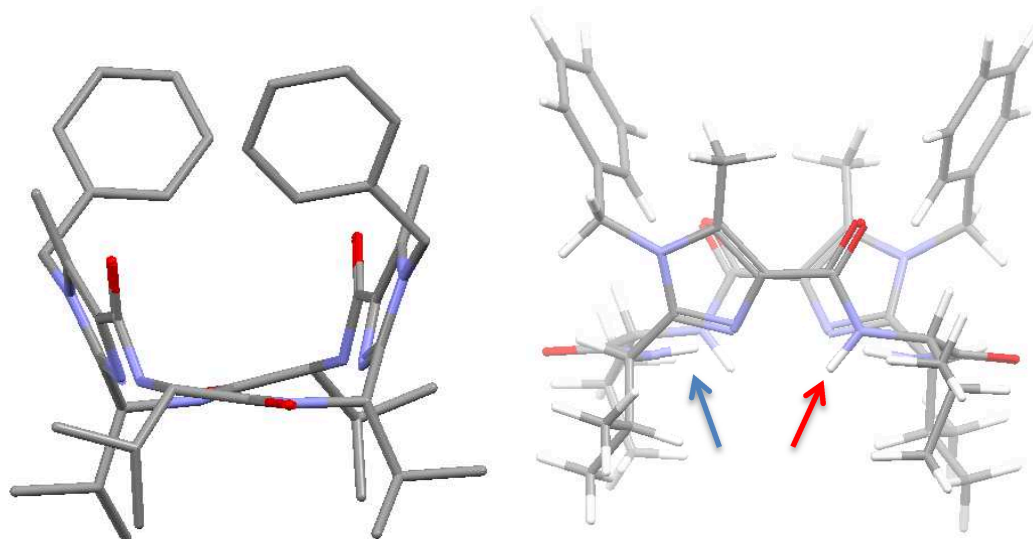


Abbildung 4.23: Berechnete Strukturen der Valin-Klammer **18**. Links: Blickrichtung senkrecht zur Imidazol-Imidazol-Achse (die Wasserstoffatome wurden hier der Übersichtlichkeit halber weggelassen). Rechts: Blickrichtung leicht versetzt zur Imidazol-Imidazol-Achse (die unterschiedlichen NH-Protonen sind mit Pfeilen in blau und rot markiert).

Die linke Darstellung (Abbildung 4.23) lässt eine wannenartige Form der Klammer erkennen. Die Imidazole bilden dabei die nach oben zeigenden, fast senkrechten Wände dieser Wanne, während die vier Isopropylgruppen nach unten weisen. In der rechten Darstellung erkennt man, dass die räumliche Orientierung der zwei verschiedenen NH-Bindungen des C_2 -symmetrischen Systems unterschiedlich ist: Während eine NH-Bindung (blauer Pfeil) in der Cyclopeptidringebene liegt, zeigt die andere (roter Pfeil) ein wenig aus dieser Ebene hinaus. Um nun zu überprüfen, ob die berechnete mit der tatsächlich vorliegenden Struktur übereinstimmt, wurde ein NOESY-Spektrum von **18** aufgenommen. Die nächste Abbildung zeigt Ausschnitte aus diesem Spektrum, welche die berechnete räumliche Orientierung der NH-Bindungen bestätigen.

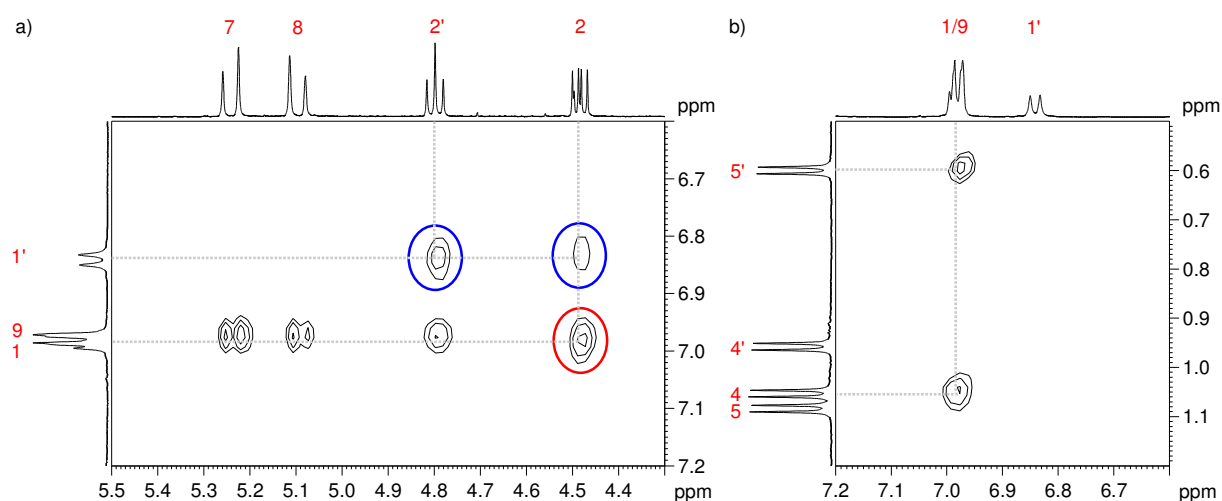


Abbildung 4.24: Ausschnitte aus dem NOESY-Spektrum von **18** (500 MHz, $CDCl_3$).

In der Grafik 4.24a sind die Kreuzsignale der Amidprotonen $H1$ und $H1'$ mit den CH-Protonen $H2$ und $H2'$ abgebildet. Man beobachtet hier Kreuzsignale zwischen dem Amidproton $H1'$ und den Protonen beider CH-Gruppen, während $H1$ nur mit $H2$, dem Proton der direkt benachbarten CH-Gruppe, koppelt. Dass $H1'$ ebenfalls eine Kopplung zu $H2$ aufweist, kann damit erklärt werden, dass $N-H1'$ in die Cyclopeptidringebene hineinweist, während $N-H1$ aus dieser herausragt. Ein weiterer Beweis für das Herausragen aus dieser Ebene ist in Grafik 4.24b zu sehen: Nur $H1$ koppelt mit den Protonen der Methylgruppen der Isopropyleinheiten, die aus sterischen Gründen ebenfalls außerhalb der Cyclopeptidringebene liegen müssen. $H1'$ weist keine Kreuzsignale auf. Die experimentellen Ergebnisse bestätigen somit qualitativ die theoretischen Befunde.

Zur Quantifizierung wurden aus den NOESY-Spektren ausgewählte H-H-Atomabstände in der Struktur **18** bestimmt und zusammen mit den berechneten Abständen aufgelistet (siehe Tabelle 4.7).

Tabelle 4.7: Experimentell bestimmte (NOESY) und berechnete (B3LYP/6-31G*) Atomabstände [Å] der Struktur **18**.

	Abstand [Å], exp.	Abstand [Å], ber.
H7-H8	1.75 ^[a]	1.75
H1-H1'	+++ ^[b]	2.22
H1'-H2'	2.28	2.92
H1'-H2	3.28	3.25
H1'-H3'	2.09	2.97 ^[c]
H1'-H5'	---	3.24 ^[c]
H1-H2	2.17	2.97
H1-H2'	---	5.48
H1-H3	2.20	3.83 ^[c]
H1-H4	2.22	2.35 ^[c]
H1-H5'	2.50	4.33 ^[c]
H2-H3	1.85	2.45 ^[c]
H2-H4	1.84	2.46 ^[c]
H2'-H3'	2.09	3.04 ^[c]
H2'-H5'	2.16	2.56 ^[c]

[a] Der Abstand der Methylenprotonen H7-H8 wurde als Referenzabstand verwendet. [b] Ein Kreuzsignal ist vorhanden, der Abstand kann jedoch nicht ermittelt werden. [c] Die Atomabstände zu den Protonen der Isopropylgruppen sind relativ ungenau, da die Isopropylgruppen im Rahmen der Rechnungen bezüglich der CH-CH-Bindungsachse in einer Anordnung fixiert sind, tatsächlich aber auch anders positioniert sein können. Daher weichen einige Abstände stark von den experimentell bestimmten ab.

Die gefundenen Atomabstände weichen von den berechneten Abständen größtenteils stark ab, so dass sich keine übereinstimmenden quantitativen Aussagen treffen lassen. Die zuvor dargestellten qualitativen Ergebnisse spiegeln sich allerdings in der Tabelle 4.7 wider und werden in den Kapiteln 4.4.5. bis 4.4.8. untermauert.

Von der Valin-Klammer **18** wurden außerdem CD-Spektren in verschiedenen Lösungsmitteln (Dichlormethan, Acetonitril, Methanol) aufgenommen, welche für die

weiteren Untersuchungen als Referenz dienen. Abbildung 4.25 zeigt den CD-Kurvenverlauf der Klammer **18** in Methanol.

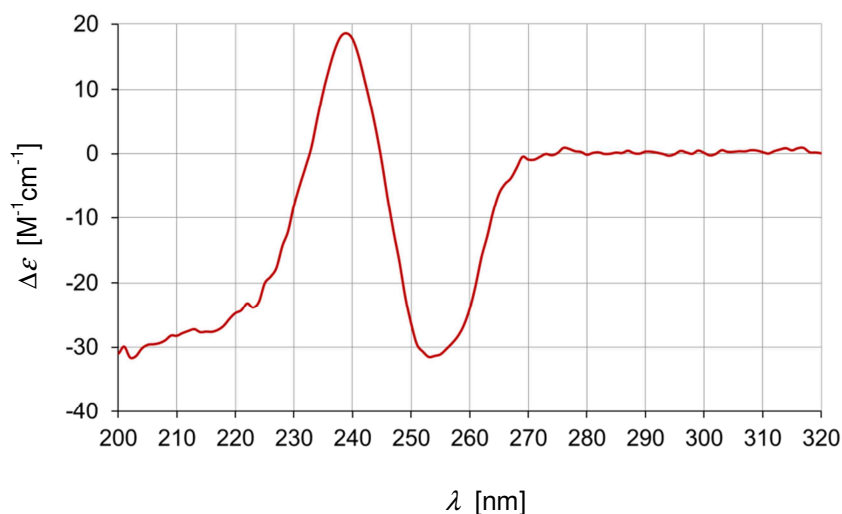


Abbildung 4.25: CD-Spektrum der Valin-Klammer **18** ($c = 1 \cdot 10^{-5}$ mol/L) in Methanol.

Charakteristisch für die Valin-Klammer **18** sind der positive *Cotton*-Effekt bei 240 nm und der negative *Cotton*-Effekt bei etwa 255 nm, welcher auch in anderen Lösungsmitteln (Dichlormethan, Acetonitril) analog vorhanden ist. Über 275 nm zeigt die Klammer keine *Cotton*-Effekte mehr (Nulllinie), während die Kurve unter 235 nm im negativen Bereich verläuft.

4.4.3. Untersuchung des Einflusses von Säure auf die Valin-Klammer **18**

Die Valin-Klammer **18** besitzt basische Imidazol-Einheiten, die durch Säure protoniert werden können (pK_s -Wert von Imidazol: $7.0^{[32]}$). Ob dies zu einer Änderung der Konformation der Klammer führt, sollte mittels CD- und NMR-Spektroskopie bestimmt werden. In einem ersten Experiment wurde **18** in Acetonitril vorgelegt ($c = 10^{-5}$ mol/L), in mehreren Schritten mit Trifluoressigsäure (TFA) versetzt und nach jeder Zugabe CD-spektroskopisch vermessen. Die Konzentration von **18** wurde dabei konstant gehalten. Da bei einer Zugabe von weniger als zehn Äquivalenten Trifluoressigsäure nur marginale Änderungen zu beobachten waren, wurde großschrittiger titriert. Die Veränderung der CD-Kurve bei der Zugabe von 20, 50, 100, 150, 200, 500, 1000 und 1500 Äquivalenten ist in Abbildung 4.26 zu sehen. Um zu überprüfen, ob die Änderung reversibel ist, wurde im Anschluss Triethylamin zugegeben.

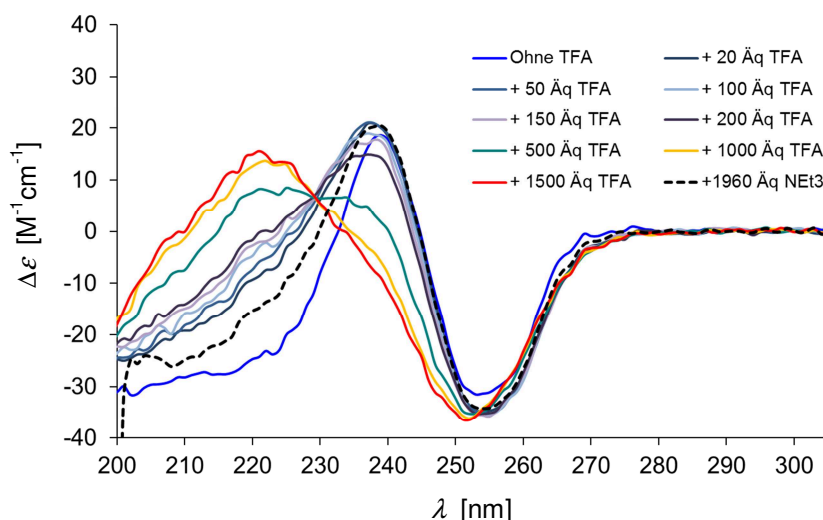


Abbildung 4.26: CD-Spektren von **18** in Acetonitril.

Nach der Zugabe von 20 Äquivalenten TFA ist die CD-Kurve minimal hypsochrom verschoben, was sich bis zum Vorliegen von 200 Äquivalenten TFA auch kaum ändert. Der positive *Cotton*-Effekt bei 240 nm nimmt lediglich ein wenig ab, und die Kurve im negativen $\Delta\epsilon$ -Bereich bei etwa 220 nm wird bei jeder TFA-Zugabe etwas positiver. Erst nach dem Vorliegen von 500, 1000 bzw. 1500 Äquivalenten TFA ist bei 220 nm ein Maximum in Form eines deutlich positiven *Cotton*-Effektes ($\sim 15 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) entstanden. Die Ergebnisse der CD-Messungen lassen keine abschließenden Aussagen über das Verhalten von **18** bei Säurezugabe zu. Bis zu einer Zugabe von 200 Äquivalenten kann man aufgrund der geringen Veränderung des Spektrums allerdings von einer geringen Strukturänderung der Klammer sprechen.

Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen von **18** nach Zugabe von TFA lassen ebenfalls keine weiteren Schlüsse im Hinblick auf eine Strukturveränderung zu. Aus NOESY-Spektren lässt sich keine Aussage über eine strukturelle Veränderung nach Säurezugabe treffen. Abgesehen von einer leichten Verschiebung der einzelnen Protonensignale, vor allem der Amidprotonen, welche in den Hochfeldbereich shiften, sind keine auffälligen Kreuzsignaländerungen zu erkennen. Abbildung 4.27 zeigt das ^1H -NMR-Spektrum der Klammer ohne TFA im Vergleich zu den Spektren mit zehn bzw. 500 Äquivalenten TFA.

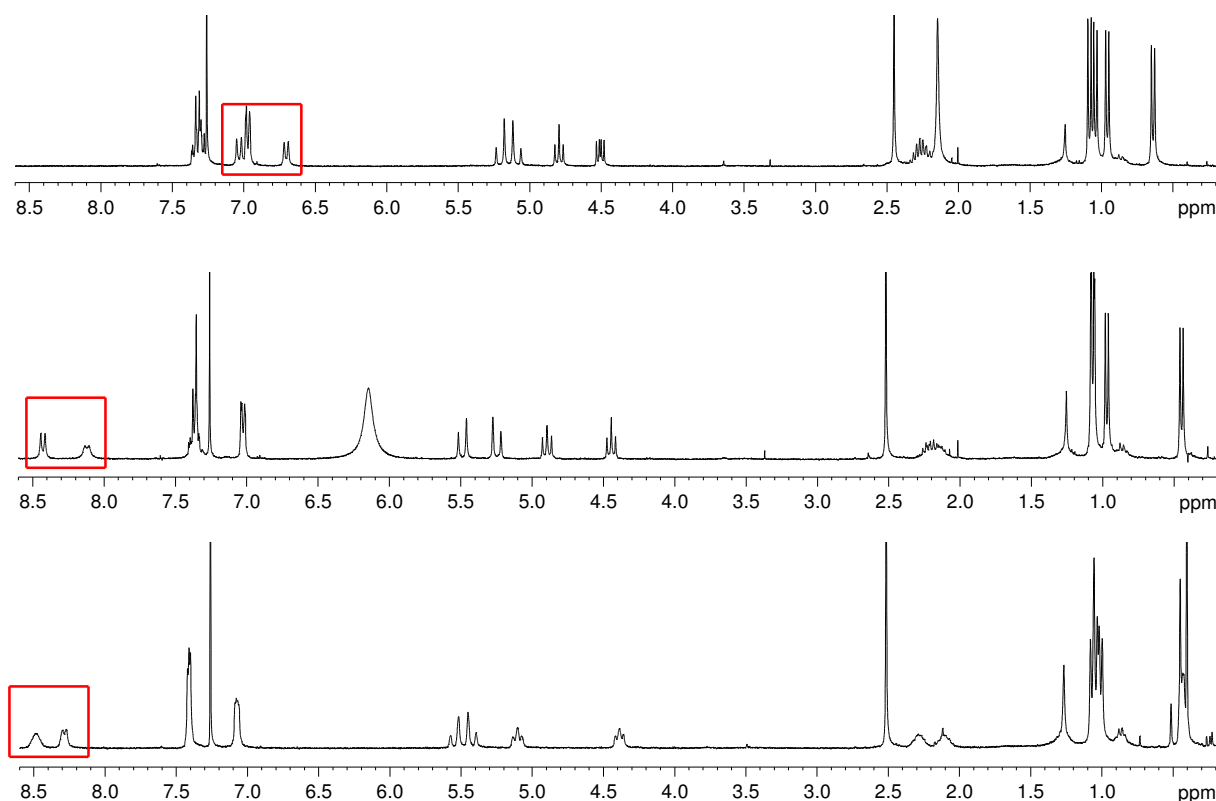


Abbildung 4.27: ^1H -NMR-Spektren der Klammer **18** (CDCl_3 , 300 MHz). Oben: Ohne TFA, Mitte: +10 Äquivalente TFA, Unten: +500 Äquivalente TFA. Die Amidprotonen sind jeweils rot eingerahmt.

Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen nur schließen, dass die Säurezugabe zu **18** zu keinen erheblichen strukturellen Änderungen führt; das Cyclopeptidrückgrat bleibt also weiterhin rigide.

4.4.4. Synthese Amid-methylierter Klammern

Die Valin-Klammer **18** kann theoretisch an allen vier Amid-Stickstoffatomen durch nucleophile Substitution alkyliert werden. Da die Amide aufgrund der raumeinnehmenden Isopropylgruppen recht abgeschirmt und damit von sterisch anspruchsvolleren (langkettigeren) Molekülen schwer angreifbar sind, wurde zunächst Methyljodid als Alkylierungsreagenz verwendet. In einem ersten Versuch wurde mit einem vierzigfachen Überschuss an Methyljodid gearbeitet, um gegebenenfalls das vierfach methylierte Produkt **60** (siehe Abbildung 4.28) zu erhalten. Als Base diente Natriumhydrid, welches ebenfalls im vierzigfachen Überschuss eingesetzt wurde. Theoretisch können bei dieser Reaktion neun verschiedene Produkte entstehen, welche in Abbildung 4.28 dargestellt sind.

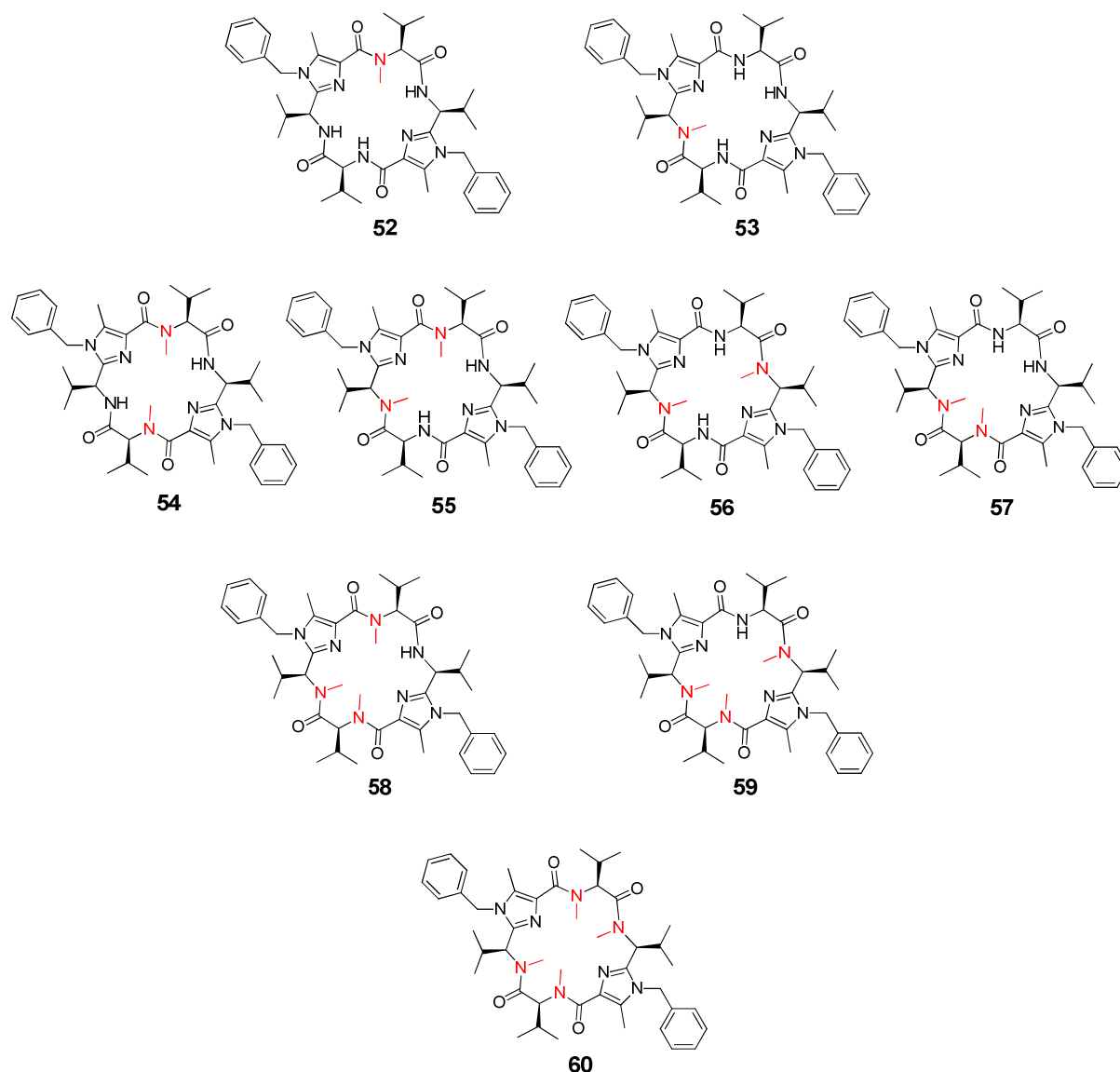


Abbildung 4.28: Methylierte Valin-Klammern (einfach, zweifach, dreifach und vierfach methyliert), die theoretisch entstehen können.

Die Mischung aus **18**, Natriumhydrid und Methyljodid wurde in Dimethylformamid über Nacht erhitzt und massenspektrometrisch untersucht. Im Rohmassenspektrum konnten neben dem Edukt **18** auch die zwei-, drei- und vierfach methylierten Produkte nachgewiesen werden. Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung wurden jedoch nur die Klammer **18** und die zweifach alkylierten Produkte **54** und **55** als weiße harzige Feststoffe erhalten. Der Nachweis dieser Produkte erfolgte mit Hilfe von NMR- und NOESY-Spektren (zur genauen Auswertung siehe Kapitel 4.4.5.). Es ist hier anzunehmen, dass alle anders methylierten Klammern gar nicht bzw. nur in Spuren entstehen und nicht in NMR-spektroskopisch nachweisbaren Mengen isoliert werden können. In weiteren Versuchen wurde die Menge an

Methyliodid/Natriumhydrid auf zehn Äquivalente reduziert, was ebenfalls zum Erhalt der zweifach methylierten Produkte **54** (C_2 -symmetrisch, 44%) und **55** (asymmetrisch, 26%) führte. Wurde Acetonitril anstatt von Dimethylformamid verwendet, entstand ausschließlich das C_2 -symmetrische Produkt **54** in einer Ausbeute von 70%.

4.4.5. Auswertung der spektroskopischen Daten der methylierten Klammern

Die folgende Abbildung zeigt das ^1H -NMR-Spektrum des symmetrisch methylierten Produktes **54** sowie die Zuordnung der Protonen zu den entsprechenden Signalen.

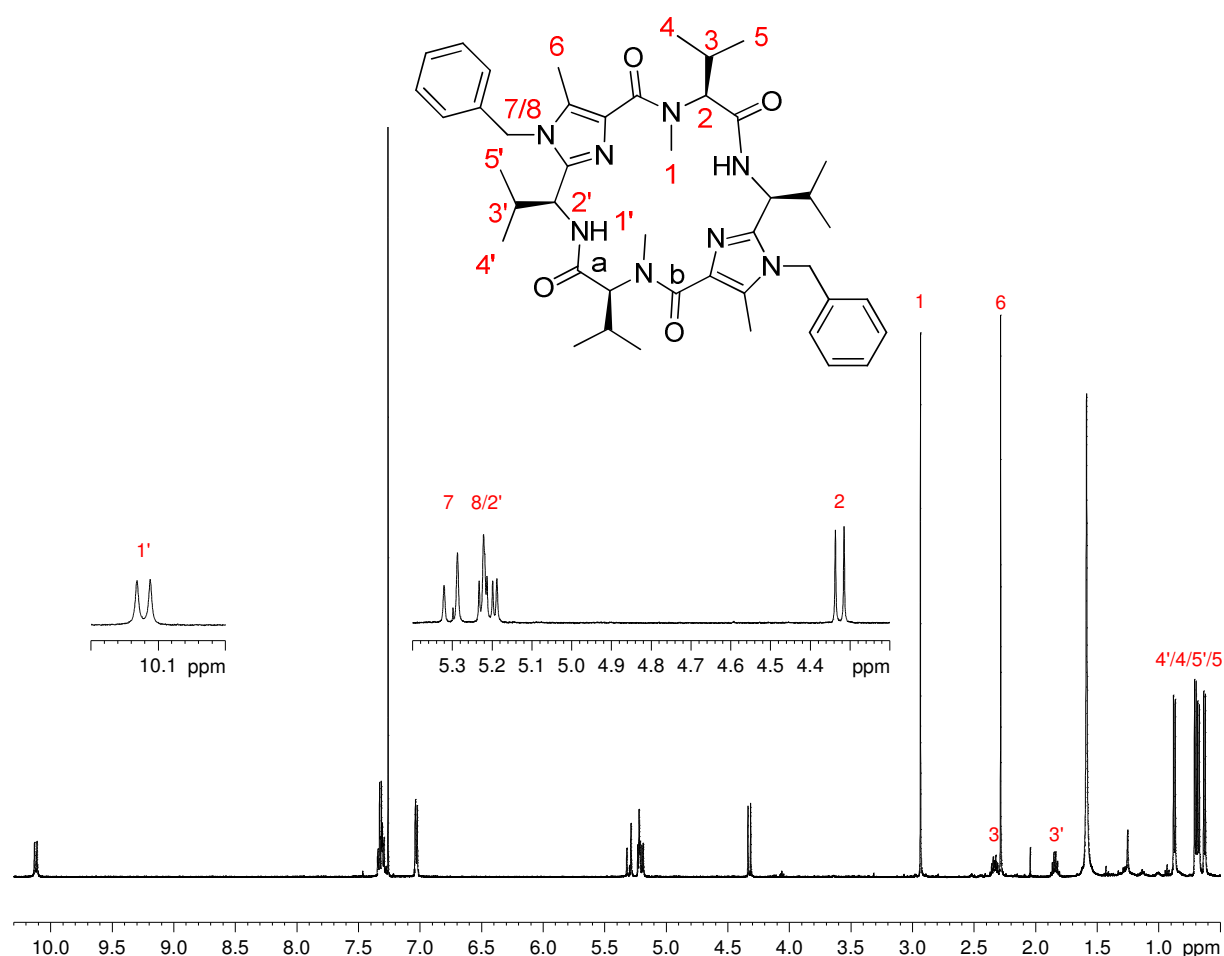


Abbildung 4.29: Struktur und ^1H -NMR-Spektrum von **54** in CDCl_3 (500 MHz).

Ein Beweis für das Vorliegen dieser symmetrisch methylierten Klammer **54** (und nicht etwa der C_2 -Klammer **56**) ist im HMBC-Spektrum zu finden.

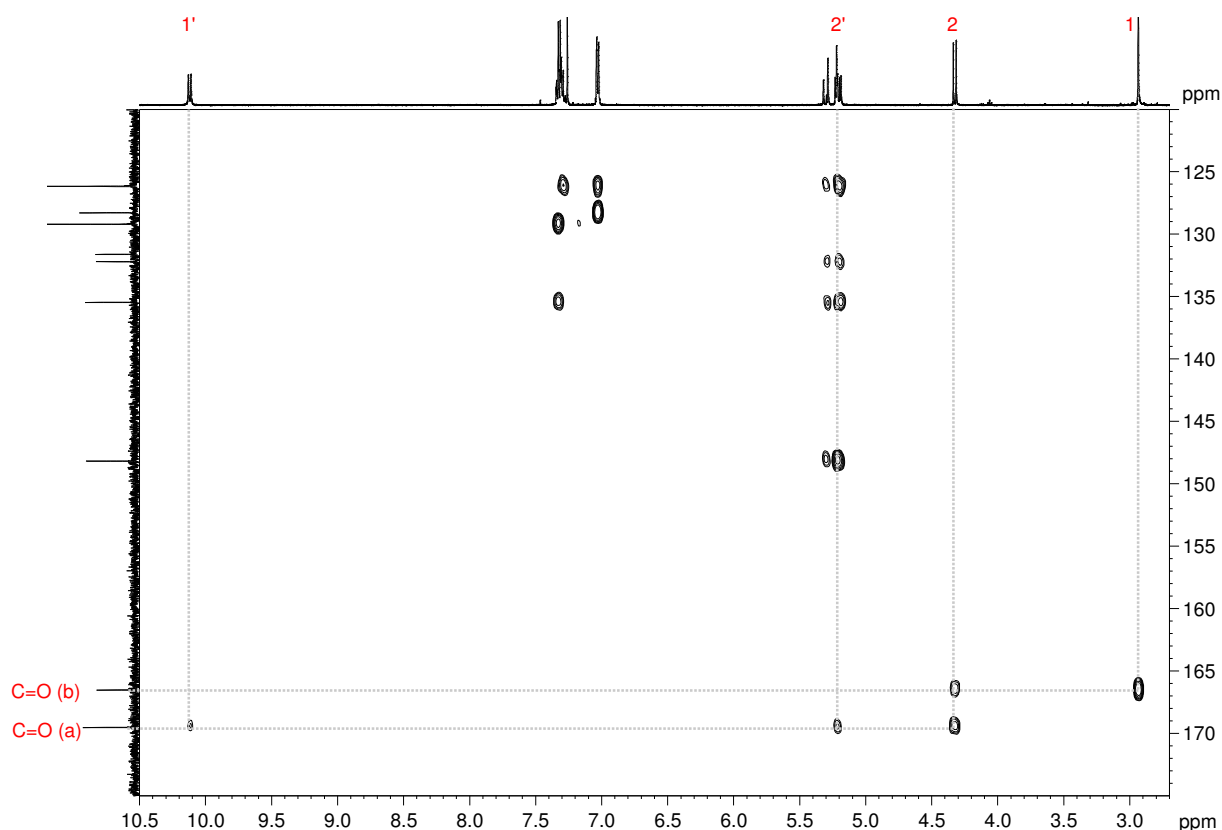


Abbildung 4.30: Ausschnitt aus dem HMBC-Spektrum der methylierten Klammer **54** in CDCl_3 .

In diesem Ausschnitt ist zu erkennen, dass die Protonen H1', H2' und H2 mit demselben Carbonyl-Kohlenstoffatom (a) ein Kreuzsignal liefern, während H1 und H2 mit dem anderen Carbonyl-Kohlenstoff (b) koppeln. Berücksichtigt man, dass in HMBC-Spektren nur 2J -, 3J - und 4J -Kopplungen sichtbar sind, so lässt sich daraus eindeutig schließen, dass die Valin-Klammer **18** in 1- und nicht in 1'-Position methyliert wurde: Sowohl bei Methylierung in 1- als auch in 1'-Position ist es zwar möglich, dass beide CH-Protonen (H2 und H2') als auch das Amidproton H1' mit demselben Carbonyl-Kohlenstoff ein Kreuzsignal aufweisen (siehe Abbildung 4.31), allerdings kann nur bei Methylierung in 1-Position die Methylgruppe mit dem anderen Carbonyl-Kohlenstoff ein Kreuzsignal ergeben.

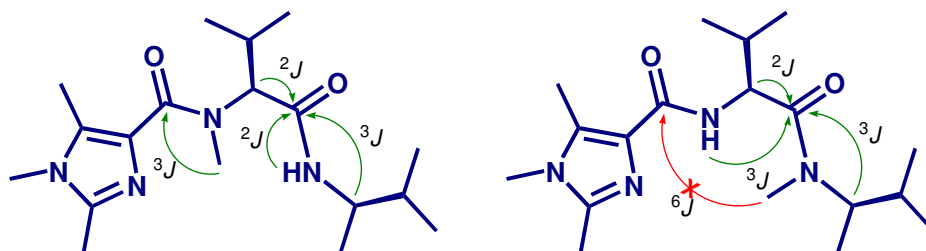


Abbildung 4.31: Veranschaulichung der möglichen HMBC-Kopplungen in den Strukturen **54** und **56**.

Auffällig im ^1H -NMR-Spektrum von **54** ist das weit ins tiefe Feld verschobene Amidprotonsignal $\text{H1}'$ bei 10.12 ppm, das im Gegensatz zu den Amidprotonensignalen der unmethylierten Valin-Klammer **18** sogar in deuteriertem Methanol bestehen bleibt (vergleichende Deuteriumaustausch-Untersuchungen siehe Kapitel 4.4.9.). Dies lässt vermuten, dass das Proton $\text{H1}'$ nach der Methylierung sterisch stärker abgeschirmt ist als vorher. Eine derartige Tieffeldverschiebung kann außerdem auf eine Wasserstoffbrückenbindung (z. B. zum Imidazolstickstoff) hinweisen. Um die strukturelle Veränderung zur Klammer **18** zunächst einmal qualitativ zu bestimmen, wurden die Intensitäten der Kreuzsignale der NOESY-Spektren der methylierten und unmethylierten Klammer miteinander verglichen. Die folgende Abbildung zeigt jeweils die Kopplung des Amidprotons $\text{H1}'$ mit den CH-Protonen $\text{H2}'$ und H2 .

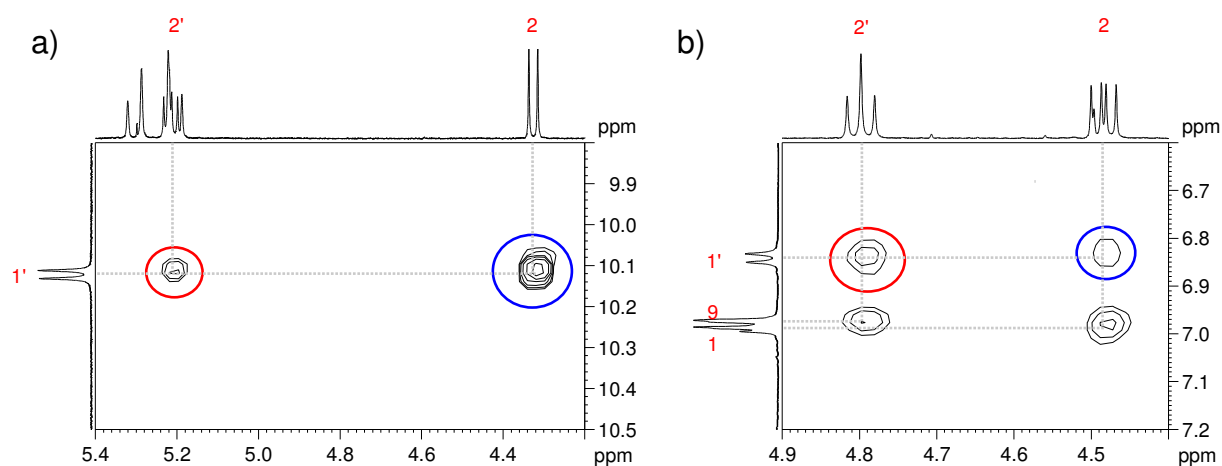


Abbildung 4.32: Ausschnitte aus den NOESY-Spektren. a) Methylierte Klammer **54**; b) Klammer **18**.

In Spektrum 4.32a ist erkennbar, dass das Kreuzsignal $\text{H1}'$ - H2 größer ist als das Signal $\text{H1}'$ - $\text{H2}'$, d. h. der Abstand zwischen $\text{H1}'$ und H2 muss deutlich geringer sein als der zwischen $\text{H1}'$ und $\text{H2}'$. Umgekehrt ist dies bei der unmethylierten Klammer **18** in Spektrum 4.32b: Die Kopplung von $\text{H1}'$ mit dem von der Anzahl der Bindungen her betrachtet näher gelegenen CH-Proton $\text{H2}'$ ist größer als die Kopplung mit H2 . Dies erscheint auch logisch, wenn alle Isopropylgruppen der Klammer in die selbe Richtung zeigen, da dann die CH-Protonen H2 und $\text{H2}'$ aus dem Cyclopeptidring heraus zeigen und die C-H-Bindungsachsen zueinander annähernd in derselben Ebene liegen. Ist die Kopplung zum CH-Proton H2 größer (wie bei der methylierten Klammer in Spektrum 4.32a), muss H2 sich dem Amidproton $\text{H1}'$ durch die Methylierung angenähert haben. Das wiederum ist nur möglich, wenn die

Isopropylgruppe, die H2 enthält und benachbart zum methylierten Amid ist, „umklappt“, so dass sie auf der anderen Seite der Cyclopeptidringebene liegt und H2 in die Ebene hinein und somit in Richtung H1' zeigt. Da das Amid in methylierter Form aus sterischen Gründen noch weiter aus der Cyclopeptidringebene herausragen muss als das unmethylierte Amid (vgl. Abschnitt 4.4.2.), resultiert aus der Bewegung von der Ringebene weg automatisch ein „Umklappen“ der Isopropylgruppe. In Abbildung 4.33 wird der Prozess noch einmal skizziert.

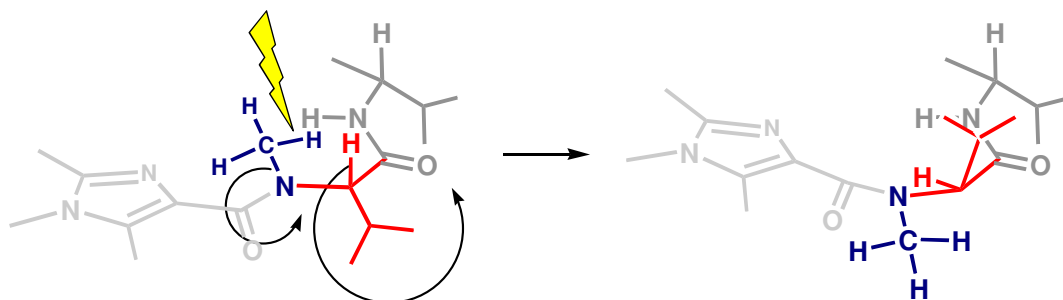


Abbildung 4.33: Prozess des „Umklappens“ der Isopropylgruppe durch Methylierung. Der Blitz visualisiert die sterische Behinderung zwischen Methylgruppe und Amidproton, welche zum „Umklappen“ führt.

Um die experimentellen Daten zu untermauern, wurden DFT-Strukturberechnungen (B3LYP/6-31G*) durchgeführt und die Energieminima verschieden ausgerichteter zweifach methylierter Strukturen ermittelt. Abbildung 5.34 zeigt zwei verschiedene Strukturformen der Klammer **54**.

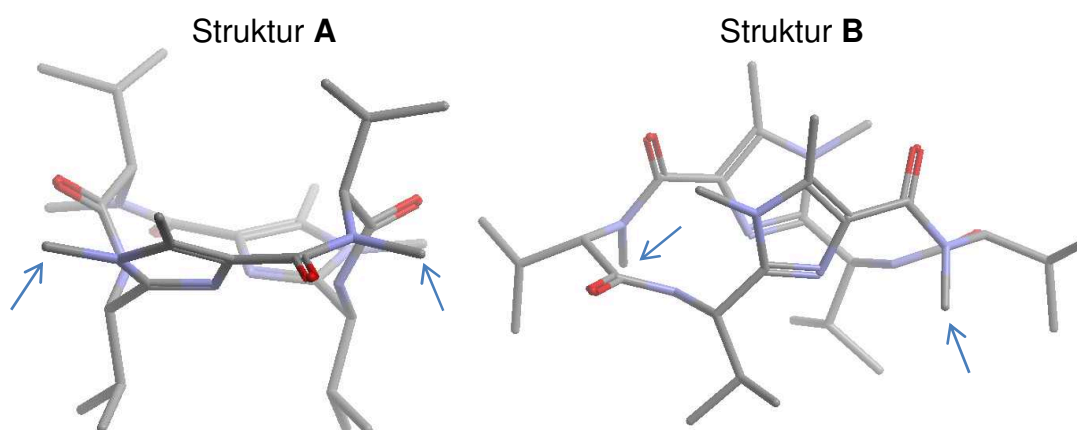


Abbildung 4.34: Strukturtypen der methylierten Klammer **54**. Die Wasserstoffatome wurden der Übersicht halber weggelassen, die Amid-Methylgruppen sind mit Pfeilen markiert.

Der größte Unterschied zwischen den Strukturen A und B besteht in der räumlichen Anordnung der methylierten Amide: Während in Struktur B die für Amide typische *trans*-Anordnung vorliegt (vgl. auch Struktur **18** in Abbildung 4.23), zeigt Struktur A

eine *cis*-Konfiguration der methylierten Amide. Die Methylierung führt hier also zu einer *trans-cis*-Rotation der Amidbindungen, die der Grund für die Orientierungsänderung der Isopropylgruppen ist.

Die energetischen Berechnungen liefern einen Energieunterschied von 28.5 kJmol^{-1} zugunsten der Struktur A. Dies zeigt, dass die experimentell ermittelten Ergebnisse thermodynamisch betrachtet sinnvoll sind.

Eine quantitative Auswertung des NOESY-Spektrums mit genauer Abstandsbestimmung konnte hier nicht durchgeführt werden, da aufgrund sich überlagernder Signale kein Referenzsignal gefunden werden konnte. Es können lediglich die Signalintensitäten der Kreuzsignale im Vergleich untereinander abgeschätzt werden (siehe Tabelle 4.8), wobei „+“ schwache, „++“ mittlere“ und „+++“ starke Kopplung bedeuten. Je stärker die Kopplung ist, umso geringer ist der Abstand der koppelnden Atome.

Tabelle 4.8: Abschätzung der Signalintensitäten der Kreuzpeaks aus dem NOESY-Spektrum von **54** im Vergleich zu den berechneten Abständen (B3LYP/6-31G*) und den experimentellen Abständen der unmethylierten Klammer **18**.

	Signalintensität, 54 (exp.)	Abstand [Å], 54 (ber.)	Abstand [Å], 18 (exp.)
H7-H8	+++	1.75	+++
H1-H1'	---	4.00	++
H1'-H2'	++	2.97	2.28
H1'-H2	+++	2.31	3.28
H1'-H3'	+++	2.54	2.09
H1'-H5'	++	2.53	---
H1-H2	+	3.96	2.17
H1-H2'	---	4.21	---
H1-H3	+++	3.97	2.20
H1-H4	++	2.26	2.22
H1-H5'	+	3.61	2.50
H2-H3	+++	2.37	1.85
H2-H4	++	2.39	1.84
H2'-H3'	++	3.05	2.09
H2'-H5'	++	2.51	2.16

Vergleicht man die experimentellen Signalintensitäten von **54** mit den berechneten Abständen unter der Berücksichtigung, dass eine schwache Kopplungsintensität

einen großen Abstand bedeutet, so ist in den meisten Fällen (grau unterlegt) eine gute Übereinstimmung zu erkennen. Lediglich die berechneten Abstände der Isopropylgruppe, welche die Atome H2, H3 und H4 beinhaltet, stimmen nicht mit den gefundenen Intensitäten überein, was darauf hinweist, dass diese Isopropylgruppe in der tatsächlich vorliegenden Struktur um die C(H2)-C(H3)-Bindungsachse verdreht ist. Auf den prinzipiellen Strukturaufbau der Klammer, wie er in Abbildung 4.34 gezeigt wurde, hat dies jedoch keinen Einfluss. Ein Vergleich mit den Abständen H1'-H2', H1'-H2 und H1-H2' der Klammer **18** bestätigt auch nochmals diesen oben bereits ausführlich erklärten Strukturaufbau.

Die asymmetrisch methylierte Klammer **55** wurde ebenfalls NMR-spektroskopisch untersucht. Das ^1H -NMR-Spektrum samt einigen Zuordnungen, welche mit Hilfe von 2D-Spektren getroffen wurden, ist in Abbildung 4.35 dargestellt. Im Unterschied zum Spektrum der C_2 -Klammer **54** tritt hier ein doppelter Signalsatz auf, da die beiden Klammerhälften von **55** aufgrund der unterschiedlichen Methylierung nicht mehr gleich sind.

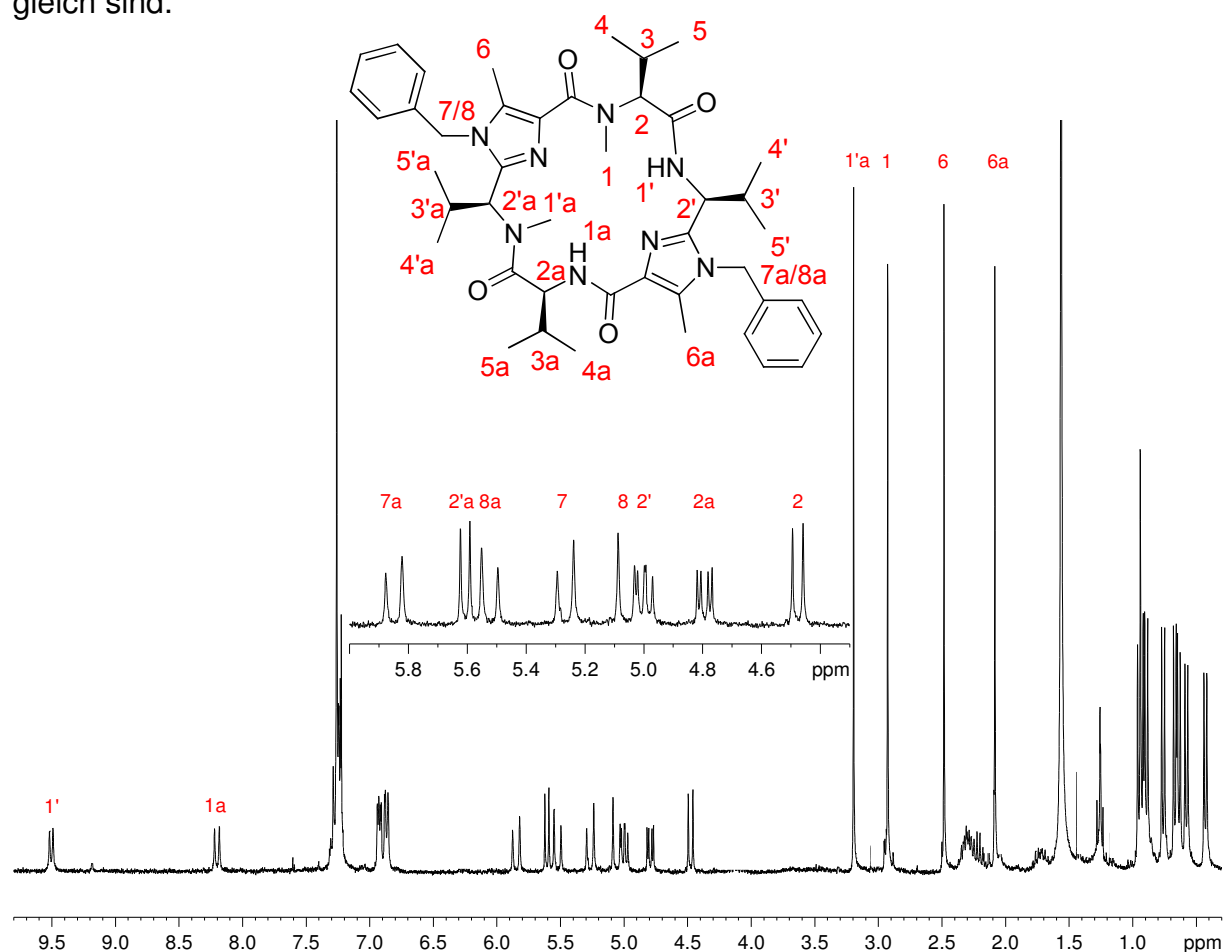


Abbildung 4.35: Spektrum der asymmetrisch methylierten Klammer **55** in CDCl_3 (300 MHz).

Die 2D-NMR-Spektren der Verbindung **55** wurden erst einige Wochen nach dem ersten ^1H -NMR-Experiment aufgenommen, d. h. die Probe hatte in CDCl_3 gestanden und wurde für diese Messungen noch einmal vom Lösungsmittel befreit und mit frischem CDCl_3 versehen. Vermutlich fand in dieser Zeit eine Isomeren-Bildung statt, denn in den Spektren ist neben dem ursprünglichen doppelten Signalsatz noch ein weiterer doppelter Signalsatz mit ungefähr halber Signalintensität zu sehen. Die qualitative und die quantitative Auswertung der Struktur **55** sind in wichtigen Spektren-Bereichen dennoch möglich, die nähere Identifizierung des neu entstandenen Isomers kann jedoch aufgrund von Überlagerungen nicht erfolgen. Abbildung 4.36 zeigt einen Ausschnitt aus dem Spektrum, in denen die Kopplungen der NH-Protonen H1' und H1a mit den CH-Protonen H2'a, H2', H2a und H2 zu erkennen sind.

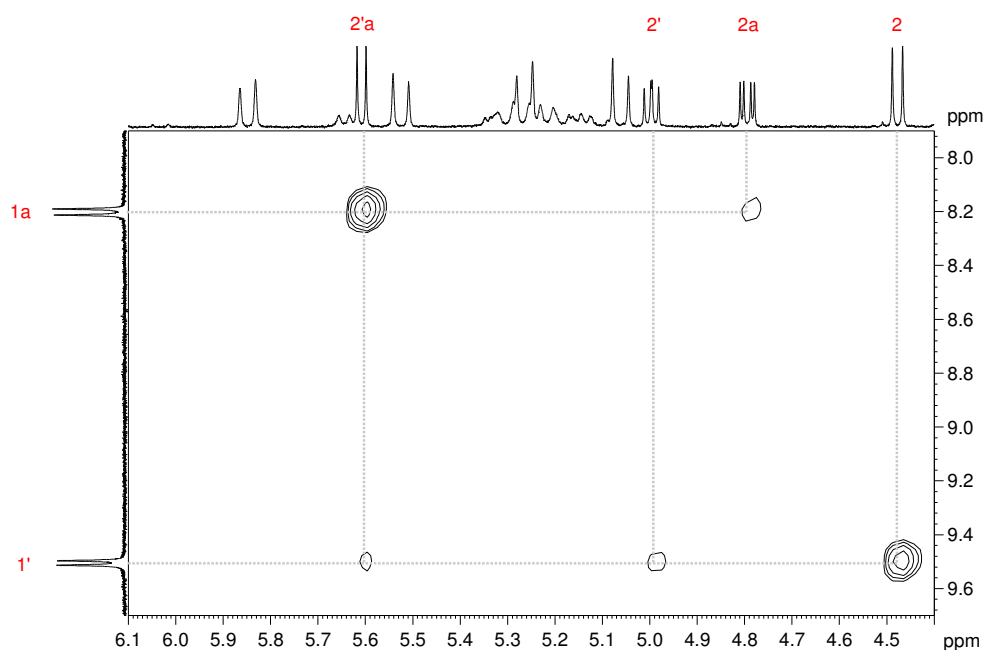


Abbildung 4.36: Ausschnitt aus dem NOESY-Spektrum von **55** in CDCl_3 (500 MHz).

Aus den hier vorhandenen Kopplungen kann man schließen, dass die Methylierung des Amidprotons H1 wieder zu einem „Umklappen“ der Isopropylgruppe führt, wie es bereits für die symmetrische Methylierung beschrieben wurde. Auch hier ergibt sich ein sehr viel stärkeres Kreuzsignal für H1'-H2 als für H1'-H2', was wieder auf das Hineinzeigen von H2 in die Cyclopeptidringebene hindeutet (vgl. Abbildung 4.30 sowie die entsprechenden Erklärungen). Das Amidproton H1' zeigt außerdem noch ein schwaches Kreuzsignal mit dem CH-Proton H2'a. Dieses kann nur entstehen, wenn die Isopropylgruppe, die H2'a enthält, ebenfalls als Folge der Methylierung „umklappt“, so dass H2'a in die Ringebene und somit in Richtung H1' zeigt. Ein

weiterer Beweis für das Hineinragen von H2'a in die Ringebene ist die Kopplung mit H1a, welche sehr viel stärker ist als die Kopplung mit dem benachbarten CH-Proton H2a. Die genauen Abstände sind in der Tabelle 4.9 aufgelistet.

Tabelle 4.9: Aus dem NOESY-Spektrum ermittelte Abstände [Å] einiger Atome in der Verbindung **55**.

	Abstand [Å], exp.
H7a-H8a	1.75 ^[a]
H1'-H2'a	2.77
H1'-H2'	2.64
H1'-H2	1.93
H1a-H2'a	1.82
H1a-H2a	2.59

[a] Der Abstand der Methylenprotonen H7a-H8a diente als Referenzabstand.

Sowohl bei der symmetrischen als auch bei der asymmetrischen zweifachen Amid-Methylierung findet also derselbe Prozess statt: Durch das Herausdrehen des methylierten Amids aus der Cyclopeptidringebene kommt es zu einem „Umklappen“ der Isopropylgruppen. In Abbildung 4.37 ist die dadurch vorliegende Struktur der beiden Klammern **54** und **55** noch einmal schematisch dargestellt.

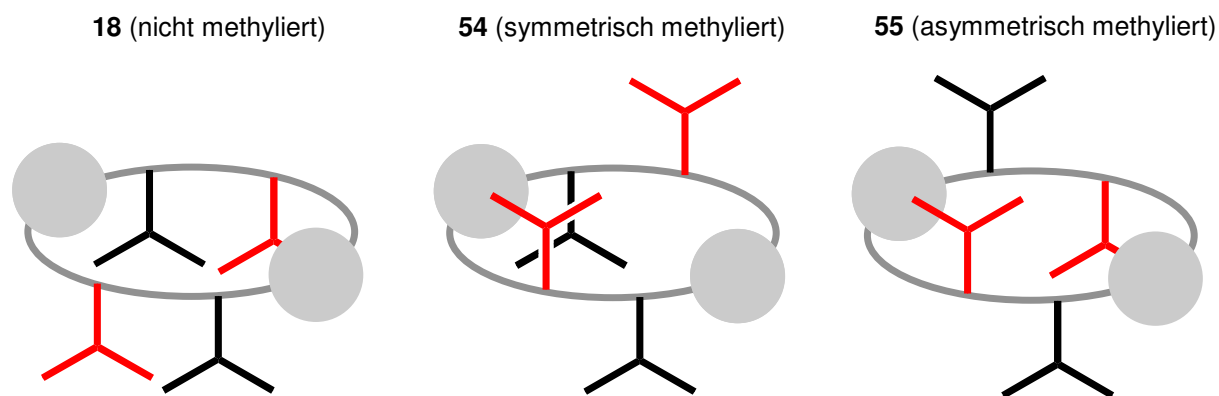


Abbildung 4.37: Einfache schematische Darstellung der Strukturen **18**, **54** und **55**. Cyclopeptid-Ring: Dunkelgrau, Imidazole: Hellgrau, Isopropylgruppen: Rot und Schwarz.

Betrachtet man nun noch einmal die Lage der beiden Amidprotonen in der unmethylierten Klammer **18** (siehe Abbildung 4.23), lässt sich erklären, warum hauptsächlich die symmetrisch methylierte Klammer **54** (und nicht etwa die ebenfalls symmetrische Klammer **56**) gebildet wird: Das Stickstoffatom mit dem Amidproton H1 ragt ein wenig aus der Cyclopeptidringebene heraus und ist dadurch sterisch weniger

gehindert, um mit dem Methylodid in Reaktion zu treten. Die Methylierung des anderen Amidstickstoffs in der Verbindung **55** ist ohne Untersuchung des Reaktionsablaufs nicht erklärbar. Man kann hier vermuten, dass zunächst die erleichterte Methylierung in 1-Position erfolgt, wodurch die benachbarte Isopropylgruppe „umklappt“ und mehr Raum für einen Angriff auf das abgeschirmter gelegene 1'-Amid frei gibt.

Von den methylierten Klammern **54** und **55** wurden schließlich noch CD-Spektren aufgenommen, welche einen veränderten Kurvenverlauf im Vergleich zur Klammer **18** zeigen (Abbildung 4.38).

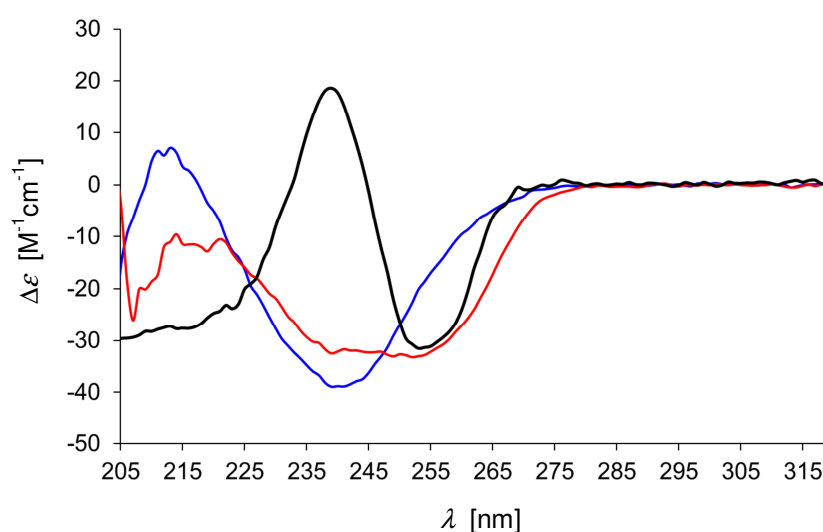


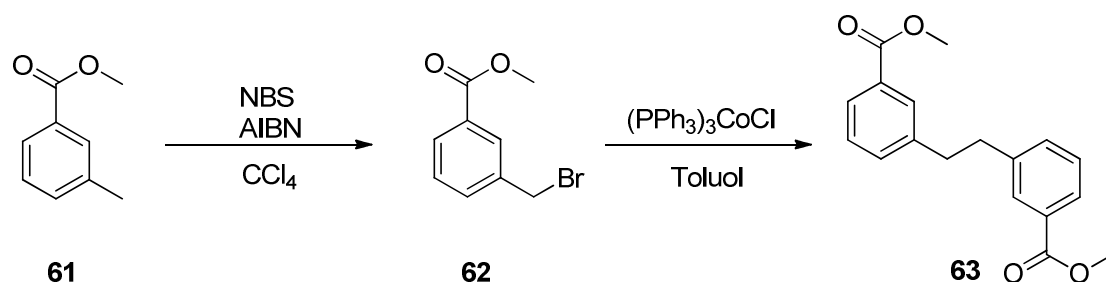
Abbildung 4.38: CD-Spektren der Valin-Klammer **18** (schwarz) und der methylierten Klammern **54** (blau) und **55** (rot).

Das Minimum der Klammer **18** bei 255 nm ist nach symmetrischer Methylierung hypsochrom nach 240 nm verschoben. Das Minimum der asymmetrisch methylierten Klammer **55** liegt mit etwa 248 nm zwischen den beiden Minima von **18** und **54**. Ein deutlich positiver *Cotton*-Effekt, wie er für die Klammer **18** bei 240 nm zu beobachten ist, tritt in dem hier verwendeten Messbereich nicht auf. Die Kurven der methylierten Klammern zeigen lediglich ein kleines Maximum bei 215 nm.

4.4.6. Synthese der Ethanodiphenylen-überbrückten Klammer **17**

Als einfache Brücke wurde das Ethanodiphenylensystem **16** über die Valin-Klammer **1** gespannt. Hierbei diente 3-Methylbenzoesäuremethylester (**61**) als Edukt, welches in vier Stufen zur Ethanodiphenylenbrücke **16** umgesetzt wurde.

Zunächst wurde **61** in einer *Wohl-Ziegler*-Bromierung in das Bromderivat **62** umgewandelt, um dann in einer radikalischen, reduktiven Homokupplung das Ethanodiphenylensystem **63** zu erhalten.

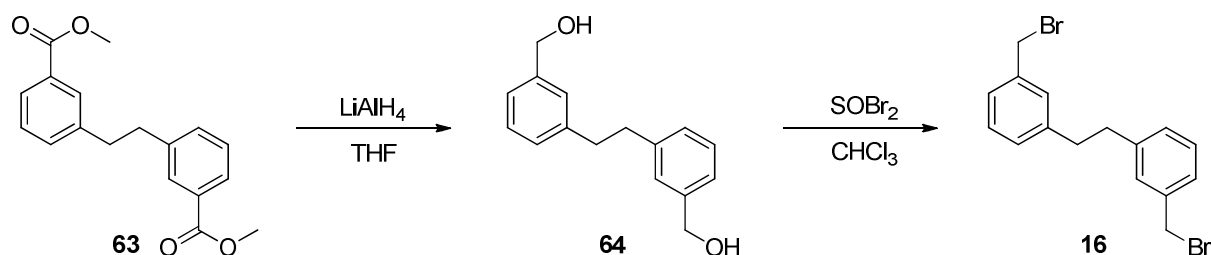


Schema 4.20: NBS-Bromierung und reduktive Homokupplung.

Nach der Bromierung konnte **62** mit einer Ausbeute von 51% als weißer Feststoff erhalten werden. Wichtig war hierbei, die Reaktion in hoher Verdünnung (< 100 mM in Tetrachlorkohlenstoff) durchzuführen, da **61** zu zweifacher Bromierung in Benzylstellung neigt und sich das ein- vom zweifach bromierten Produkt nicht vollständig trennen lässt. Das gewünschte Produkt lässt sich im ^1H -NMR-Spektrum leicht anhand des Signals der Methylenprotonen bei 4.52 ppm nachweisen.

Bei der Homokupplung wurde Tris(triphenylphosphin)cobalt(I)chlorid als Reduktionsmittel verwendet, welches sich bereits in früheren Arbeiten von *Haberhauer*^[7d] als geeignet erwiesen hatte. Aufgrund der Sauerstoffempfindlichkeit der Cobalt-Verbindung wurde das verwendete absolute Toluol zuvor im Freeze-Pump-Thaw-Verfahren entgast und die Reaktion unter Argon durchgeführt. Das Cobalt-Derivat wurde zu einer eisgekühlten Lösung von **62** in Toluol gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung und Aufreinigung wurde das Produkt **63** als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 25% erhalten. Im ^1H -NMR-Spektrum ist die neu entstandene Ethano-Einheit als Singulett-Signal bei 2.99 ppm erkennbar, während das Signal bei 4.52 ppm verschwunden ist.

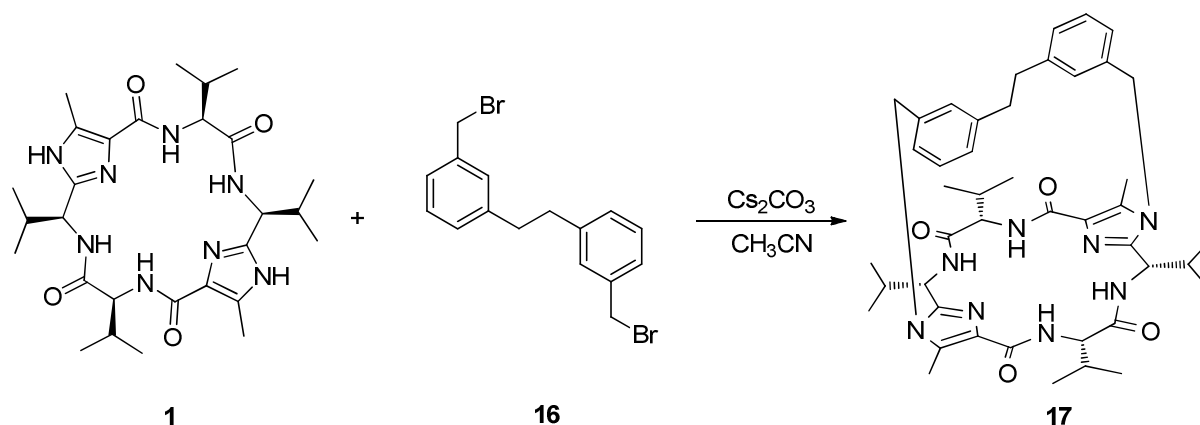
Der Ester **63** wurde dann mittels Lithiumaluminiumhydrid reduziert und der dabei entstandene Alkohol mit Thionylbromid zum Bromderivat **16** umgesetzt.



Schema 4.21: Reduktion und Bromierung zu **16**.

Die Reduktion wurde in trockenem THF bei Raumtemperatur durchgeführt. Nach der Aufarbeitung wurde das Produkt **64** als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 80% erhalten. Die Bromierung fand in Chloroform durch Zugabe von Thionylbromid und Rühren bei Raumtemperatur statt. Nach basischer Aufarbeitung ergab sich ein gelblicher harziger Feststoff mit einer Ausbeute von 78%. Im ^1H -NMR-Spektrum ist das Vorliegen des Produktes anhand der Hochfeldverschiebung des Signals der Methylenprotonen – von 4.63 nach 4.53 ppm gegenüber der Vorstufe **64** – erkennbar.

Anschließend wurde die Brücke **16** über die Valin-Klammer **1** gespannt.



Schema 4.22: Kupplung der Ethanodiphenylenbrücke **16** an die Klammer **1**.

Dazu wurde die Klammer mit Cäsiumcarbonat/Acetonitril versetzt, zehn Minuten gerührt und nach Zugabe der Brücke drei Stunden erhitzt. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie ergab sich das Produkt **17** als weißer harziger Feststoff mit einer Ausbeute von 24%. Im ^1H -NMR-Spektrum liefern die Protonen der Ethano-Einheit charakteristische Multipllett-Signale um 2.42 und 2.04 ppm, da durch die Verknüpfung mit der chiralen Klammer ein AA'BB'-Spinsystem entsteht. Ohne die Chiralitätsinduktion der Klammer weisen die Ethylen-Protonen chemische Äquivalenz auf und fallen als Singulett zusammen.

4.4.7. Auswertung der spektroskopischen Untersuchungen des Ethanodiphenylensystems **17**

Die Struktur des Ethanodiphenylensystems **17** wurde experimentell und theoretisch analysiert. Die Berechnungen wurden mittels B3LYP/6-31G* durchgeführt und die experimentellen Daten aus 2D-NMR-Spektren erhalten.

Bei der Überspannung der Klammer gibt es mehrere Möglichkeiten für die räumliche Orientierung der Brücke. Zwei energetisch günstige Strukturen, in denen die C-CH₂-CH₂-C-Ebene nahezu senkrecht zu den Aromaten-Ebenen steht, sind in Abbildung 4.39 dargestellt.

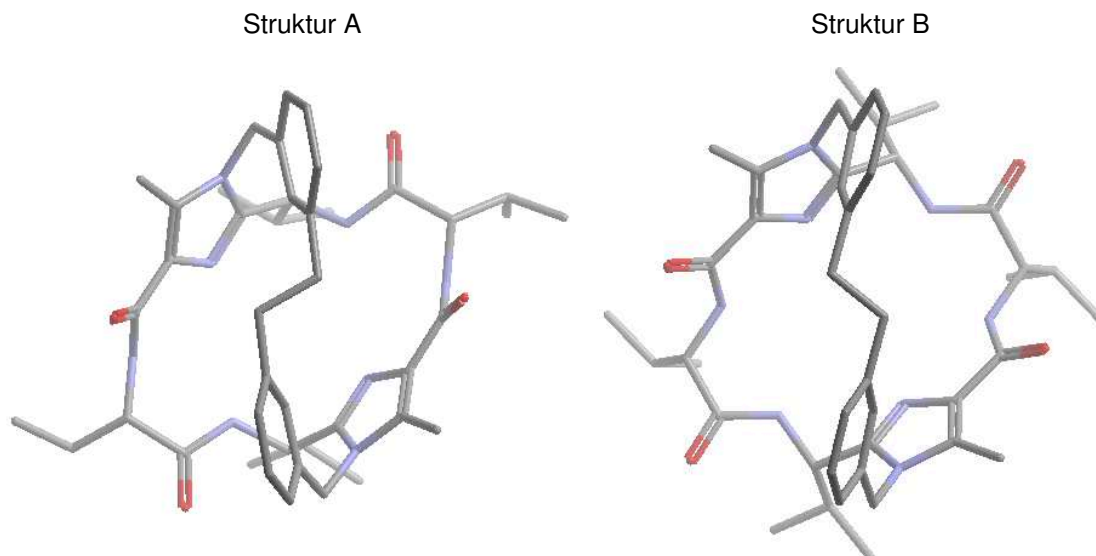


Abbildung 4.39: Berechnete Strukturen (B3LYP/6-31G*) A und B des Ethanodiphenylsystems **17**.

Der Energieunterschied der Strukturen A und B beträgt 27.7 kJmol⁻¹ zugunsten der Struktur A. Diese Struktur ist also thermodynamisch begünstigt und sollte demnach diejenige sein, welche nach der präparativen Herstellung vorliegt.

Die Abbildungen 4.40 und 4.41 zeigen die nummerierte Struktur und das nach der Säulenchromatographie erhaltene ¹H-NMR-Spektrum von **17** mit den entsprechenden Signalzuordnungen.

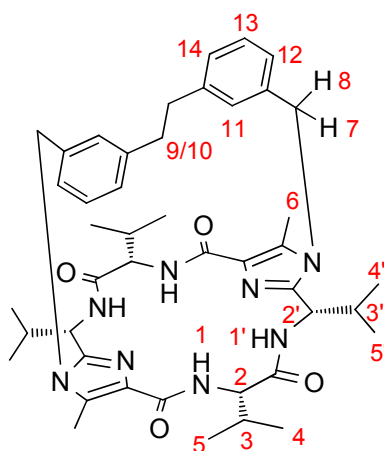


Abbildung 4.40: Nummerierte Strukturformel der Verbindung **17**.

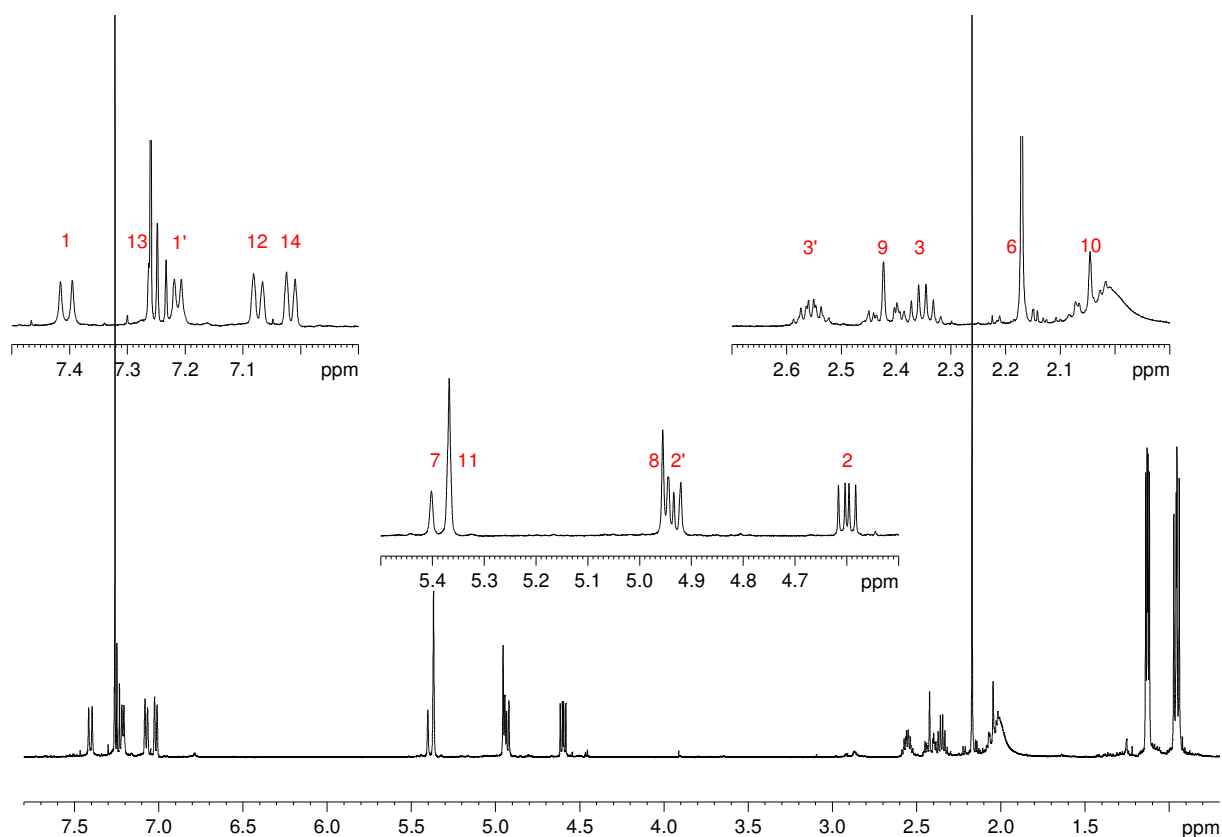


Abbildung 4.41: ^1H -NMR-Spektrum von **17** in CDCl_3 bei 500 MHz.

Zur Abstandsbestimmung wurde das NOESY-Spektrum herangezogen. Eine quantitative Auswertung des Spektrums ist jedoch aufgrund der Überlagerung einiger Signale, u. a. auch der Referenzsignale, nicht möglich. Eine qualitative Aussage lässt sich im Vergleich mit den berechneten Abständen dennoch treffen (siehe Tabelle 4.10 und Abbildung 4.42).

Tabelle 4.10: Experimentell ermittelte Signalintensitäten von **17** (stark: „+++“, mittel: „++“, schwach: „+“, „n. b.“: nicht bestimmbar) und berechnete Atomabstände (B3LYP/6-31G*) der Strukturen A und B.

	Signalintensität, 17 (exp.)	Abstand [Å], A (ber.)	Abstand [Å], B (ber.)
H1-H1'	+++	2.03	2.20
H1'-H2'	++	2.95	2.89
H1'-H2	+	3.21	3.44
H1-H2	++	2.94	2.97
H11-H6	+	3.23	2.68
H11-H2'	n. b.	4.09	4.67
H7-H12	+	3.13	2.77
H8-H12	+++	2.49	2.70

Die Strukturen A und B weisen insgesamt recht ähnliche Atomabstände auf. Die größten Unterschiede bestehen zwischen den Abständen H11-H6, H7-H12 und H8-H12 (in Tabelle grau unterlegt). Einen ersten Hinweis auf Struktur A liefert der Abstand zwischen dem aromatischen Proton H11 und den Methylprotonen H6: Die gemessene Signalintensität ist sehr schwach, was auf einen eher großen Abstand der Atome hindeutet, wie dies für Struktur A zutrifft. Läge **17** in der Strukturform B vor, müsste sich ein Signal mittlerer bis starker Intensität ergeben. Weitere Charakteristika von Struktur A sind die Abstände des aromatischen Protons H12 zu den Methylenprotonen H7 und H8: Der Abstand H8-H12 ist deutlich geringer als der Abstand H7-H12, während in Struktur B die Abstände etwa gleich groß sind. Bei der tatsächlich vorliegenden Struktur ergibt sich im NOESY-Spektrum eine hohe Signalintensität für H8-H12 und eine geringe für H7-H12, was gut mit den berechneten Abständen von Struktur A übereinstimmt.

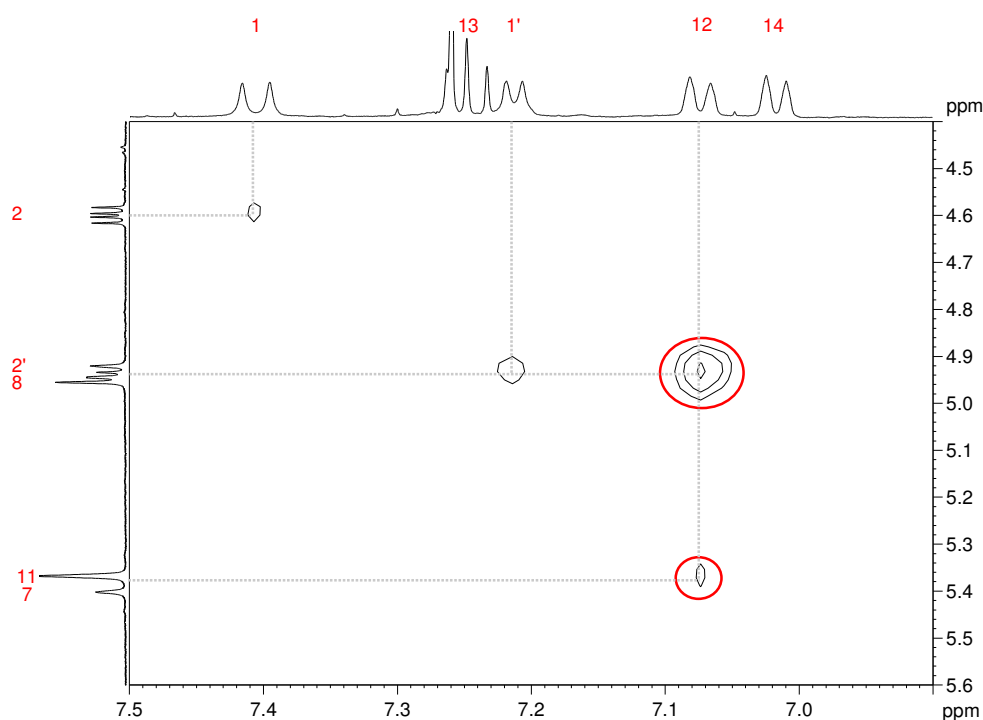


Abbildung 4.42: Ausschnitt aus dem NOESY-Spektrum von **17** in CDCl_3 bei 500 MHz.

Der Ausschnitt aus dem NOESY-Spektrum veranschaulicht noch einmal, dass der Abstand des aromatischen Protons H12 zu den Methylenprotonen H7 und H8 nicht gleich ist, was nur in Struktur A, in welcher der Aromat in Richtung H8 geneigt ist, der Fall ist.

Von der Struktur **17** wurde außerdem ein CD-Spektrum in Methanol aufgenommen. Ein Vergleich zur nicht überbrückten Klammer **18** ist in Abbildung 4.43 dargestellt.

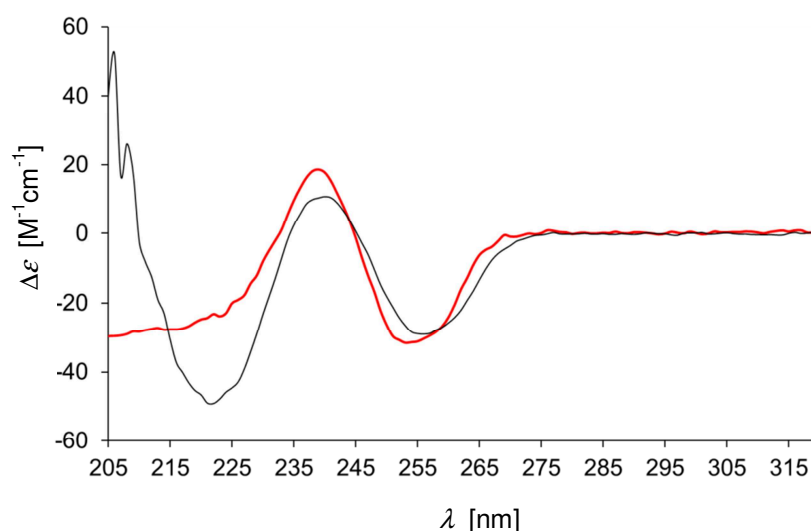


Abbildung 4.43: CD-Kurven von **17** (schwarz) und der Klammer **18** (rot) in Methanol ($c = 10^{-5}$ mol/L).

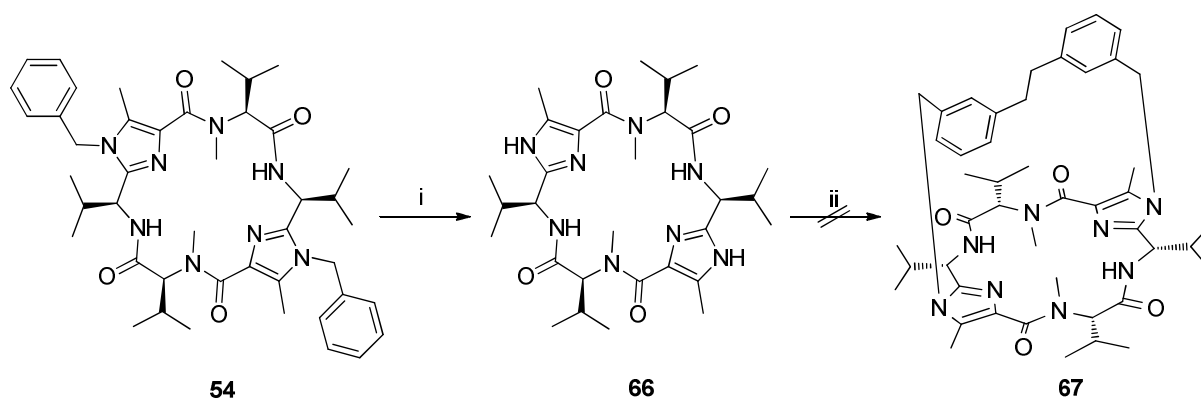
Die Struktur **17** weist zunächst einmal die gleichen Chiralitätselemente auf wie die Valin-Klammer **18**, was am sehr ähnlichen Kurvenverlauf ab 230 nm erkennbar ist: Beide Strukturen zeigen einen positiven *Cotton*-Effekt bei 240 nm und einen negativen bei etwa 255 nm. Im Gegensatz zur Valin-Klammer **18** zeigt das Ethanodiphenylensystem **17** noch einen weiteren stark ausgeprägten negativen *Cotton*-Effekt bei etwa 220 nm. Dieser könnte auf die chirale Ethanodiphenyleneinheit zurückzuführen sein

4.4.8. Synthese und Untersuchung weiterer alkylierter Systeme

Da sich die Struktur der Klammer durch die Methylierung verändert (siehe Kapitel 4.4.5.), die Methylgruppe sich jedoch nicht wieder aus dem Amid entfernen lässt, sollte eine leicht entfernbare, sterisch wenig anspruchsvolle Gruppe eingeführt werden. Die Wahl fiel auf die Allylgruppe, welche sich reduktiv mit Hilfe von Metallen entfernen lässt.^[33] Erwartet war hier in Analogie zur Methylierung die Entstehung des C_2 -symmetrischen Produkts **65** (Schema 4.23).



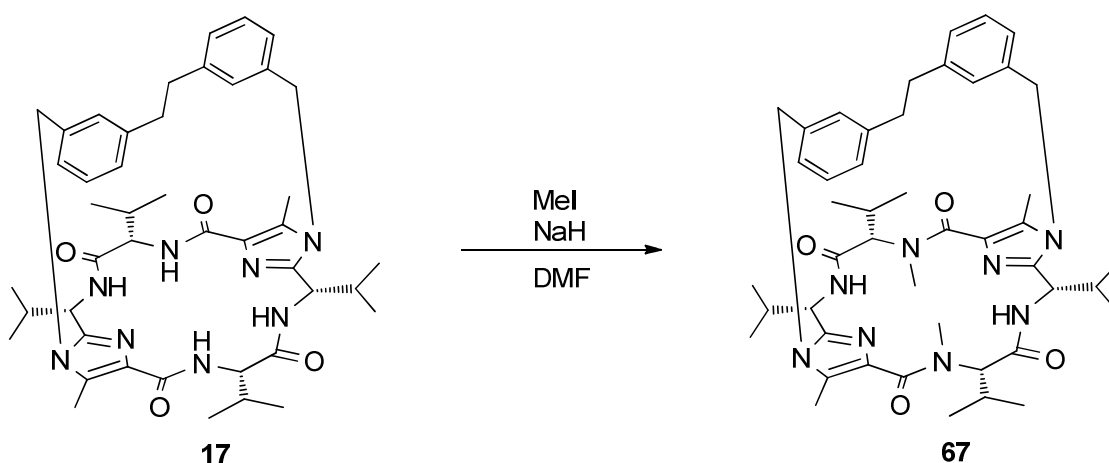
Da die Methylierung zu einer Strukturveränderung der Klammer führt (vgl. Kapitel 4.4.5.), sollte untersucht werden, ob sich dies auf die Anbringung oder Konformation von Brücken auswirkt. Hierzu wurde wieder auf das Ethanodiphenylensystem **17** (vgl. Kapitel 4.4.6.) zurückgegriffen, um einen direkten Vergleich zwischen nicht-methyliertem und methyliertem System ziehen zu können. Ein erster Versuch bestand darin, die C_2 -symmetrische methylierte Klammer **54** an den Imidazolen zu entschützen und mit der Ethanodiphenylenbrücke **16** umzusetzen.



Schema 4.24: Versuch der Überbrückung der methylierten Klammer **66**. Reaktionsbedingungen: i) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, DCM/MeOH ; ii) Cs_2CO_3 , CH_3CN .

Dazu wurde die benzylierte Amid-methylierte Klammer **54** in Dichlormethan aufgenommen, mit Methanol verdünnt und mit Palladiumhydroxid/Aktivkohle versetzt. Nach sechstägiger Hydrierung wurde die Klammer **66** (73%) erhalten, welche in Analogie zu den anderen Überbrückungsreaktionen mit der Ethanodiphenylbrücke **15** in Cäsiumcarbonat/Acetonitril zusammen gegeben und erhitzt wurde. Hierbei stellte sich heraus, dass eine Anbringung der Brücke an die methylierte Klammer nicht möglich ist, was bei Betrachtung der Struktur dieser Klammer (vgl. Kapitel 4.4.5.) sogar zu erwarten war – durch die nach unten und oben orientierten Isopropylgruppen ist die Überbrückung sterisch nicht mehr möglich.

In einem zweiten Versuch wurde nun überprüft, wie sich das Ethanodiphenylsystem **17** gegenüber Methylierung verhält.



Schema 4.25: Methylierung des Ethanodiphenylsystems **17**.

Dazu wurde **17** in Natriumhydrid/Methyliodid/DMF umgesetzt, wobei mit einer Ausbeute von 16% das Produkt **67** als weißer harziger Feststoff neben dem Edukt **17** erhalten werden konnte. Offenkundig lässt die sterisch wenig anspruchsvolle Brücke genug Raum für die Orientierungsänderung der Isopropylgruppen. Abbildung 4.44 zeigt das ^1H -NMR-Spektrum des methylierten Systems **67** mit einigen wichtigen Zuordnungen.

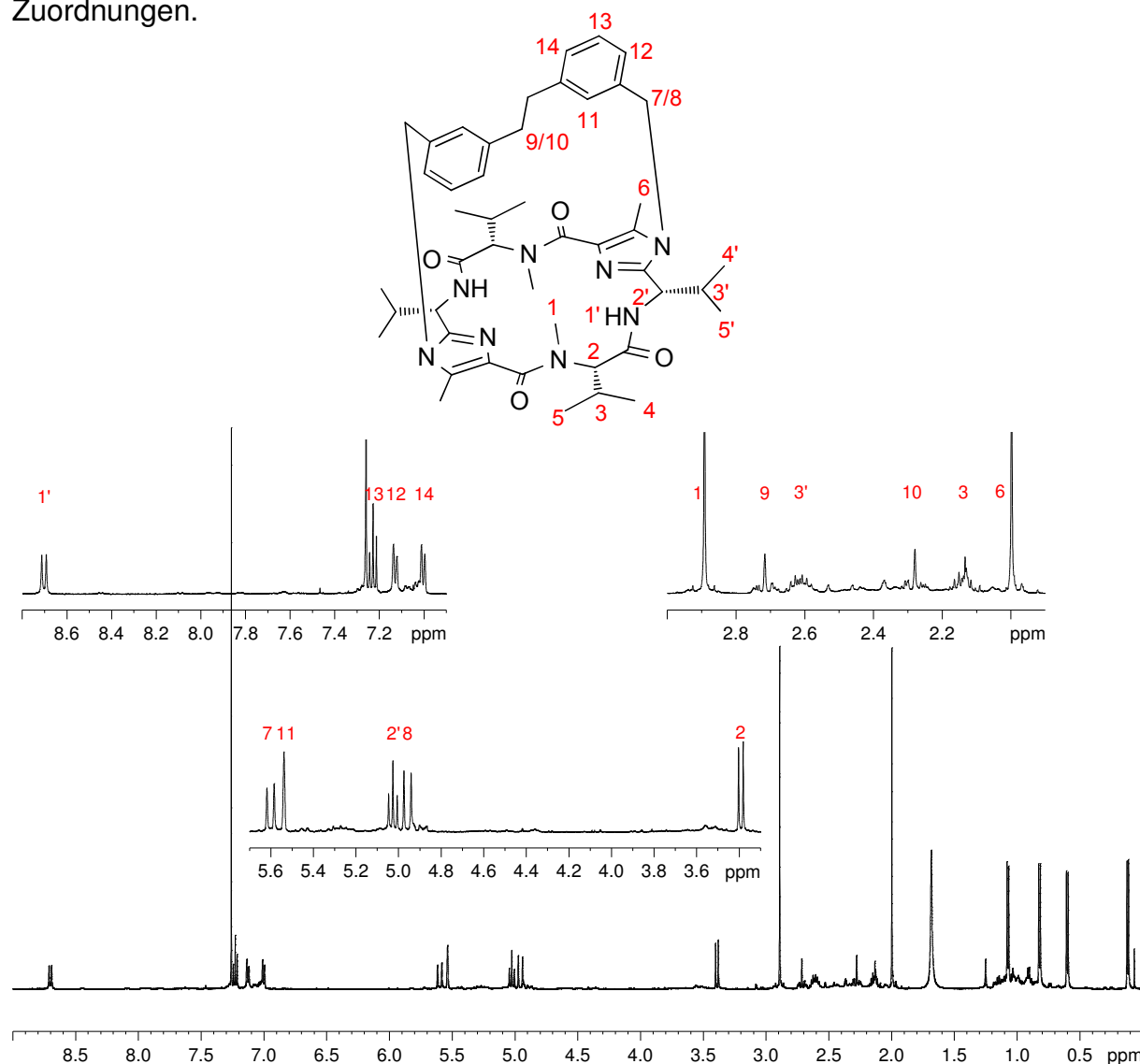


Abbildung 4.44: ^1H -NMR-Spektrum von **67** in CDCl_3 bei 500 MHz.

Dass die Methylierung auch hier zu einem „Umklappen“ der Isopropylgruppen führt, lässt sich bereits qualitativ anhand einiger Signale im NOESY-Spektrum nachweisen. Im Zentrum der Betrachtung steht hier wieder das CH-Proton H2 (vgl. Kapitel 4.4.5.), das durch die Methylierung in den Cyclopeptidring hinein zeigen sollte. In Abbildung 4.45 sind einige NOESY-Kopplungen dieses Protons dargestellt.

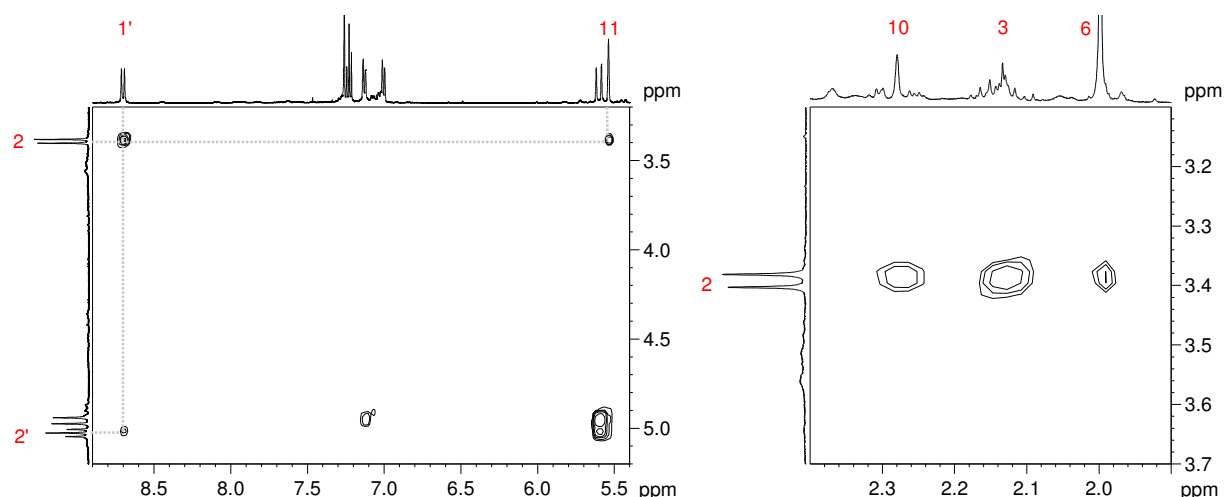


Abbildung 4.45: Ausschnitte aus dem NOESY-Spektrum von **67** in CDCl_3 bei 500 MHz.

Wie bei der methylierten Klammer **54** ist eine stärkere Kopplung zwischen H2 und dem Amid-Proton H1' zu sehen als zwischen dem CH-Proton H2' und H1'. Außerdem ist gut erkennbar, dass H2 mit dem aromatischen Proton H11 koppelt, was nur möglich ist, wenn die Isopropyl-Gruppe, die H2 enthält, „umklappt“, so dass H2 in Richtung Brücke zeigt. Ferner zeigt H2 Kopplungen zum Ethylenproton H10 und zu den Methylprotonen H6, was untermauert, dass H2 nun in den Cyclopeptidring hinein zeigt.

Von **67** wurde außerdem ein CD-Spektrum in Methanol aufgenommen, welches in Abbildung 4.46 im Vergleich zu **17** und **54** zu sehen ist.

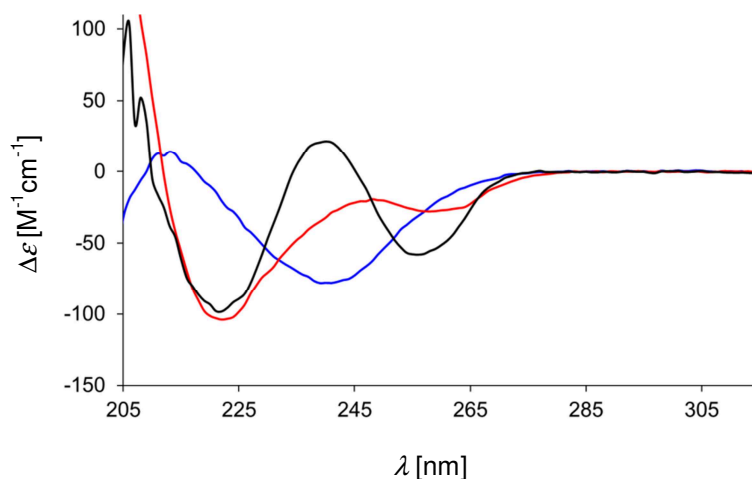


Abbildung 4.46: CD-Kurven von **67** (rot), **17** (schwarz) und **54** (blau).

Vergleicht man das Spektrum des methylierten Ethanodiphenylsystems **67** mit dem des unmethylierten Ethanodiphenylsystems **17**, so stellt man fest, dass der stark negative *Cotton*-Effekt bei 220 nm, welcher vermutlich durch die

Ethanodiphenyleneinheit zustande kommt (vgl. Kapitel 4.4.7.), unverändert vorliegt. Dies deutet darauf hin, dass sich die Chiralität dieser Einheit nicht ändert. Betrachtet man hingegen den Verlauf der CD-Kurve im Bereich der Absorptionen der Valin-Klammer (230-280 nm), so scheint eine Strukturveränderung durch Methylierung statt zu finden: Das Maximum bei 240 nm und das Minimum bei 255 nm werden im Vergleich zu **17** deutlich abgeschwächt. Das Spektrum nähert sich ein wenig dem Kurvenverlauf der methylierten, nicht überbrückten Klammer **54** an. Im Zusammenhang mit den aus den NMR-Experimenten gewonnenen Erkenntnissen erscheint diese Annäherung plausibel, da die durch Methylierung stattgefundene strukturelle Änderung von **67** und **54** ähnlich sein sollte.

4.4.9. NH-ND-Austauschexperimente

Wie bereits in Kapitel 4.4.5. erwähnt wurden einige Cyclopeptide (siehe Abbildung 4.47) mittels ^1H -NMR-Spektroskopie im Hinblick auf einen NH-ND-Austausch untersucht.

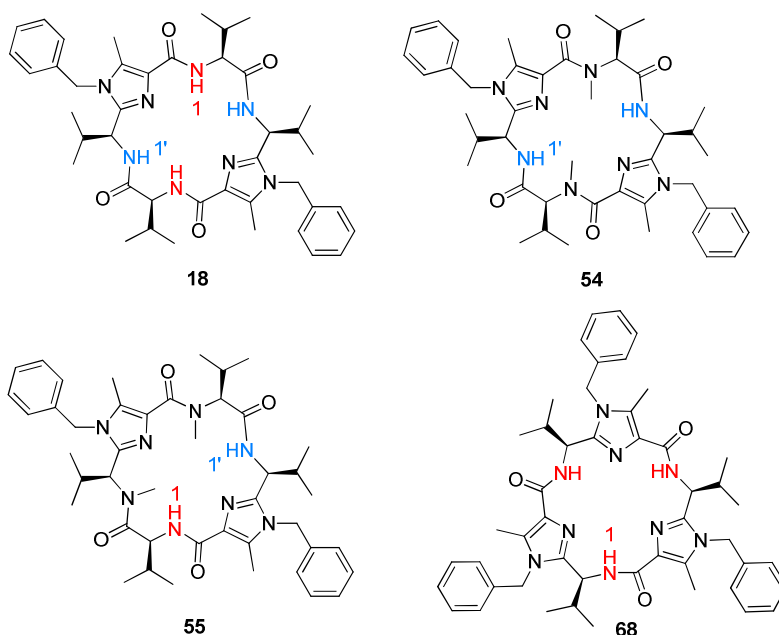


Abbildung 4.47: Cyclopeptide **18**, **54**, **55** und **68**, welche auf einen NH-ND-Austausch untersucht wurden.

Die jeweilige Substanz wurde in einem 2:1-Gemisch aus Chloroform und Methanol gelöst und die Zeit bestimmt, nach der die Signalintensität des Amid-Proton-Signals um die Hälfte abgenommen hatte bzw. ganz verschwunden war. Der Messzeitraum betrug eine Woche und die Konzentration der jeweiligen Probe $7 \cdot 10^{-3}$ mol/L. In Tabelle 4.11 sind die Ergebnisse zusammen gestellt.

Tabelle 4.11: Ergebnisse des NH-ND-Austauschexperiments.

Struktur	$t_{1/2}$ (NH-ND)		t (NH-ND)	
	H1	H1'	H1	H1'
18	15 min	120 min	120 min	24 h
54	-	kein Austausch ^[a]	-	kein Austausch ^[a]
55	20 h	7 d	4 d	n. b. ^[b]
68	2 d	-	7 d	-

[a] Die Substanz befand sich eine Woche lang in $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, es konnte jedoch keine Signalabnahme beobachtet werden. [b] Der Austausch dauerte länger als eine Woche. Der genaue Zeitpunkt des kompletten Austauschs wurde nicht bestimmt.

Die Untersuchungen zeigen, dass der NH-ND-Austausch in der Valin-Klammer **18** bereits nach 24 Stunden vollständig abgeschlossen ist, die Imidazol-Plattform **68** weist mit sieben Tagen eine längere Austauschzeit auf. Für die asymmetrisch methylierte Klammer **55** wird deutlich mehr Zeit benötigt. Während das Signal von H1 erst nach vier Tagen vollständig verschwunden ist, hat das Signal von H1' nach einer Woche erst halb abgenommen, d. h. dass dieses Proton sterisch abgeschirmt ist und/oder eine starke Wasserstoffbrücke ausbildet. Für die symmetrisch methylierte Klammer **54** erhält man nach einer Woche keine Signalmindering, was zeigt, dass H1 – zumindest unter den hier vorliegenden Bedingungen – nicht mit Deuterium ausgetauscht werden kann und starke Wechselwirkungen und/oder sterische Abschirmungen aufweist.

5. Präparativer Teil

5.1. Verwendete Chemikalien

Die verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen *Acros*, *Fisher Scientific*, *Sigma-Aldrich*, *Fluka* und *ABCR* bezogen. Lösungsmittel technischer Qualität wurden vor der Verwendung destilliert.

5.2. Verwendete Methoden

5.2.1. Dünnschichtchromatographie (DC)

Die Dünnschichtchromatographien wurden auf Polygram[®]-DC-Mikrokarten (Kieselgel: SIL G/UV₂₅₄, 0.25 mm) der Firma *Macherey-Nagel* durchgeführt. Die Detektion erfolgte mit UV-Licht (254 nm).

5.2.2. Säulenchromatographie (SC)

Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (40-63 mesh) der Firma *Macherey-Nagel* verwendet. Als Trägermaterial für die Rohprodukte diente Celite[®] der Firma *Fluka*.

5.2.3. Kernresonanzspektren (NMR)

Die Messung der Kernresonanzspektren erfolgte an Geräten der Marke *Bruker* (Typen: Avance DMX300, Avance DRX500, Avance DRX700). Die ¹³C-NMR-Spektren wurden ¹H-breitbandentkoppelt aufgenommen.

Die chemische Verschiebung δ ist in ppm angegeben. Als interner Standard diente bei allen Spektren das jeweilige Lösungsmittelsignal.

Bei der Auswertung der NMR-Spektren sind folgende Abkürzungen verwendet worden: s (Singulett), d (Dublett), dd (Dublett vom Dublett), m (Multiplett), H_{ar} (aromatisches H-Atom), C_{prim} (primäres C-Atom), C_{sek} (sekundäres C-Atom), C_{tert} (tertiäres C-Atom), C_{quart} (quartäres C-Atom), C_{ar} (aromatisches C-Atom).

5.2.4. Infrarot-Spektren (IR)

Die Infrarotspektren wurden mit einem *Varian* 3100 FT-IR-Spektrometer (Excalibur Series) gemessen. Die Aufnahme erfolgte mittels ATR-Technik. Es sind die charakteristischen Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] der Schwingungen angegeben.

5.2.5. Massenspektren (MS)

Die niedrig- und hochaufgelösten Massenspektren mit Elektrospray-Ionisation (ESI) wurden mit einem *Bruker* BioTOF III Flugzeit-Massenspektrometer mit ESI-Ionenquelle gemessen.

5.2.6. UV/VIS-Spektren

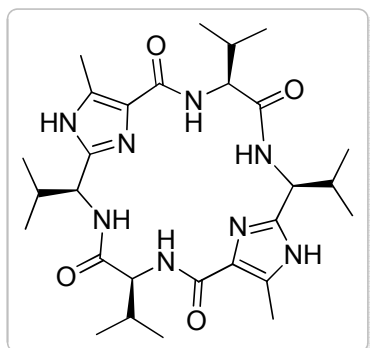
Die UV/VIS-Spektren wurden in einem Wellenlängenbereich von 200 nm bis 400 nm mit einem *Jasco* V550 Spektrophotometer in Methanol, Dichlormethan bzw. Acetonitril gemessen.

5.2.7. CD-Spektren

Die CD-Spektren wurden in einem Wellenlängenbereich von 200 nm bis 400 nm mit einem *Jasco* J-815 CD-Spektrometer in Methanol, Dichlormethan bzw. Acetonitril gemessen.

5.3. Arbeitsvorschriften

5.3.1. Valin-Klammer 1



Summenformel: $C_{28}H_{44}N_8O_4$

Molare Masse: 556.70 g/mol

Ansatz:

	m [mg]	M [g/mol]	n [mmol]	V [mL]
Geschützte Valin-Klammer 18	260	736.95	0.35	
Palladiumhydroxid/Aktivkohle	~50			
Dichlormethan				2
Methanol				50

Durchführung:

Die geschützte Valin-Klammer **18** wird in Dichlormethan gelöst, mit Methanol verdünnt und nach Zugabe einer Spatelspitze Palladiumhydroxid/Aktivkohle sieben Tage lang unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Der Katalysator wird abfiltriert und mit Methanol nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 197 mg; 0.35 mmol; 100%.

Habitus: weißer Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD), δ [ppm]:

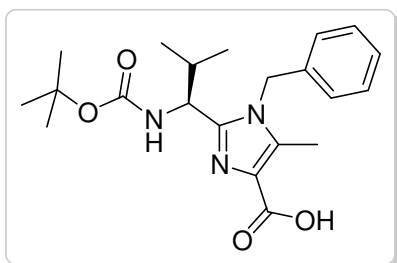
4.61 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 2 H, NHCHCH), 4.38 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.5$ Hz, 2 H, NHCHCH), 2.39 (s, 6 H, Imidazol-CH₃), 2.27-2.17 (m, 4 H, CHCH(CH₃)₂), 1.08 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 6 H, CH(CH₃)₂), 1.06-1.04 (m, 12 H, CH(CH₃)₂), 0.88 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 6 H, CH(CH₃)₂).

^{13}C -NMR (125 MHz, MeOD), δ [ppm]:

173.5 (C_{quart} , $\text{C}=\text{O}$), 165.8 (C_{quart} , $\text{C}=\text{O}$), 146.8 (C_{quart} , C_{ar}), 133.4 (C_{quart} , C_{ar}), 130.6 (C_{quart} , C_{ar}), 61.2 (C_{tert} , NHCHCH), 54.8 (C_{tert} , NHCHCH), 34.1 (C_{tert} , $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 32.2 (C_{tert} , $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 20.0 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 19.9 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 19.3 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 19.1 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 10.7 (C_{prim} , Imidazol- CH_3).

Vollständige Analytik siehe [24a].

5.3.2. mABS-Klammer 2

1-Benzyl-2-[1-(1S)-tert-butyloxycarbonylamino-2-methylpropyl]-5-methylimidazol-4-carbonsäure (24)Summenformel: $C_{21}H_{29}N_3O_4$

Molare Masse: 387.47 g/mol

Ansatz:

	m [mg]	M [g/mol]	n [mmol]	V [mL]
Imidazolbaustein 23	700	401.50	1.74	
Natronlauge (2 M)	700	40.00	17.40	9
Methanol				22
Dioxan				16

Durchführung:

Der Imidazolbaustein **23** wird in Methanol/Dioxan gelöst und bei 0 °C langsam mit Natronlauge versetzt. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und drei Tage lang gerührt. Die Mischung wird auf Eis/Wasser/Dichlormethan gegeben und mit 2 M Salzsäure auf $pH = 1$ angesäuert. Nach Abtrennung der organischen Phase und dreimaligem Waschen der wässrigen Phase mit Dichlormethan werden die organischen Phasen vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 674 mg; 1.74 mmol; 100%.

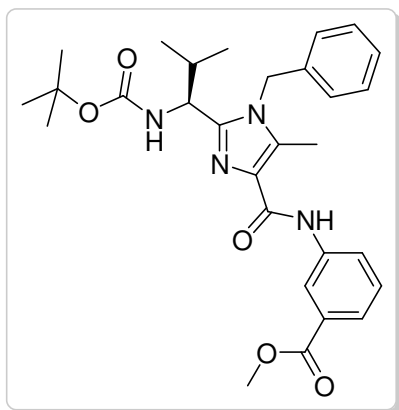
Habitus: weißer Feststoff

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:

7.36-7.28 (m, 3 H, H_{ar}), 7.08-7.06 (m, 2 H, H_{ar}), 5.47 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 16.8$ Hz, 1 H, CH_2), 5.16 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 16.8$ Hz, 1 H, CH_2), 4.49-4.43 (m, 1 H, $\text{NHCHCH}(\text{CH}_3)_2$), 2.53 (s, 3 H, Imidazol- CH_3), 2.40-2.31 (m, 1 H, $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.39 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.97 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.52 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

Vollständige Analytik siehe [24a].

3-[[1-Benzyl-2-(1-(1S)-tert-butyloxycarbonylamino-2-methylpropyl)-5-methylimidazol-4-carbonylamino]-benzoesäuremethylester (26)



Summenformel: $C_{29}H_{36}N_4O_5$

Molare Masse: 520.62 g/mol

Ansatz:

	m [mg]	M [g/mol]	n [mmol]	V [mL]
Imidazolbaustein 24	674	387.47	1.74	
3-Aminobenzoesäuremethylester	780	151.16	5.22	
Hünigbase	684	129.25	5.29	0.9
Pentafluorphenyldiphenylphosphinat	1000	384.24	2.60	
Acetonitril (absolut)				57

Durchführung:

Der Imidazolbaustein **24** und 3-Aminobenzoesäuremethylester werden unter Argon in Acetonitril vorgelegt und langsam mit Hünigbase versetzt. Pentafluorphenyldiphenylphosphinat wird in Acetonitril suspendiert und in kleinen Portionen zugefügt. Nach siebentägigem Rühren der Lösung bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit Wasser sowie mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die wässrigen Phasen werden erneut mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phasen über Magnesiumsulfat erfolgt eine säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 2:1).

Ausbeute: 362 mg; 0.70 mmol; 40%.

Habitus: weißer Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:

9.16 (s, 1 H, CONHPh), 8.18 (m, 1 H, H_{ar}), 8.12-8.11 (m, 1 H, H_{ar}), 7.78-7.76 (m, 1 H, H_{ar}), 7.44-7.41 (m, 1 H, H_{ar}), 7.33-7.27 (m, 3 H, H_{ar}), 7.02-7.00 (m, 2 H, H_{ar}), 5.30 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 16.8$ Hz, 1 H, CH_2), 5.17 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 16.8$ Hz, 1 H, CH_2), 4.98 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9.7$ Hz, 1 H, CO_2NHCH), 4.54-4.50 (m, 1 H, $\text{NHCHCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.93 (s, 3 H, CO_2CH_3), 2.56 (s, 3 H, Imidazol- CH_3), 2.23-2.16 (m, 1 H, $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.39 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.98 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.71 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:

167.0 (C_{quart} , $\text{C}=\text{O}$), 162.0 (C_{quart} , $\text{C}=\text{O}$), 155.4 (C_{quart} , C_{ar}), 147.4 (C_{quart} , $\text{C}=\text{O}$), 138.6 (C_{quart} , C_{ar}), 135.7 (C_{quart} , C_{ar}), 133.6 (C_{quart} , C_{ar}), 130.8 (C_{quart} , C_{ar}), 130.0 (C_{quart} , C_{ar}), 129.1 (C_{tert} , C_{ar}), 129.0 (C_{tert} , C_{ar}), 127.9 (C_{tert} , C_{ar}), 126.1 (C_{tert} , C_{ar}), 124.5 (C_{tert} , C_{ar}), 123.9 (C_{tert} , C_{ar}), 120.2 (C_{tert} , C_{ar}), 79.7 (C_{quart} , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 52.2 (C_{prim} , CO_2CH_3), 52.0 (C_{tert} , $\text{NHCHCH}(\text{CH}_3)_2$), 46.7 (C_{sek} , CH_2), 32.6 (C_{tert} , $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 28.3 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.8 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 18.3 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 10.0 (C_{prim} , Imidazol- CH_3).

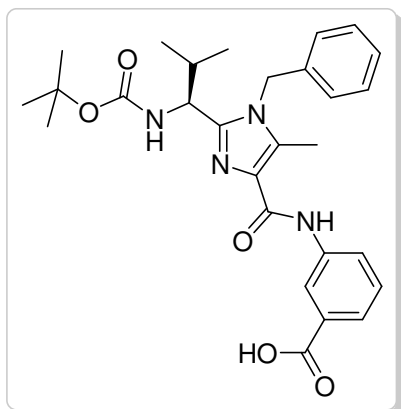
MS (ESI+), m/z (%): 521.27 (92), 543.25 (100), 1041.54 (14), 1063.52 (19).

HR-MS (ESI+): 521.2763 gef., 521.2758 ber. für $[\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_5]^+$; 543.2583 gef., 543.2578 ber. für $[\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5\text{Na}]^+$.

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3348, 2964, 2928, 2872, 1724, 1677, 1584, 1519.

UV/VIS: $3.22 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Methanol, λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 271 (4.36).

3-[[1-Benzyl-2-(1-(1*S*)-tert-butyloxycarbonylamino-2-methylpropyl]-5-methylimidazol-4-carbonylamino}-benzoesäure (27)



Summenformel: $C_{28}H_{34}N_4O_5$

Molare Masse: 506.59 g/mol

Ansatz:

	m [mg]	M [g/mol]	n [mmol]	V [mL]
Imidazolbaustein 26	130	520.62	0.25	
Natronlauge (2 M)	100	40.00	2.50	1.25
Methanol				6
Dioxan				6

Durchführung:

Der Imidazolbaustein **26** wird in Methanol/Dioxan gelöst und bei 0 °C langsam mit Natronlauge versetzt. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und drei Tage lang gerührt. Die Mischung wird auf Eis/Wasser/Dichlormethan gegeben und mit 2 M Salzsäure auf $pH = 1$ angesäuert. Nach Abtrennung der organischen Phase und dreimaligem Waschen der wässrigen Phase mit Dichlormethan werden die organischen Phasen vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 126 mg; 0.25 mmol; 100%.

Habitus: weißer Feststoff

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]:

8.95 (bs, 1 H, CONHPh), 8.62 (m, 1 H, H_{ar}), 8.04 (m, 1 H, H_{ar}), 7.92-7.90 (m, 1 H, H_{ar}), 7.49-7.46 (m, 1 H, H_{ar}), 7.37-7.30 (m, 3 H, H_{ar}), 7.10-7.09 (m, 2 H, H_{ar}), 5.58 (d,

$^2J_{\text{H,H}} = 16.8 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2), 5.24 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 16.8 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2), 4.60-4.56 (m, 1 H, $\text{NHCHCH}(\text{CH}_3)_2$), 2.66 (s, 3 H, Imidazol- CH_3), 2.34 (m, 1 H, $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.45 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.99 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.54 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:

168.8 (C_{quart} , $\text{C}=\text{O}$), 160.8 (C_{quart} , $\text{C}=\text{O}$), 156.0 (C_{quart} , C_{ar}), 148.9 (C_{quart} , $\text{C}=\text{O}$), 138.5 (C_{quart} , C_{ar}), 135.2 (C_{quart} , C_{ar}), 135.0 (C_{quart} , C_{ar}), 130.7 (C_{quart} , C_{ar}), 129.4 (C_{quart} , C_{ar}), 129.1 (C_{tert} , C_{ar}), 128.2 (C_{tert} , C_{ar}), 126.3 (C_{tert} , C_{ar}), 125.8 (C_{tert} , C_{ar}), 124.6 (C_{tert} , C_{ar}), 124.6 (C_{tert} , C_{ar}), 120.2 (C_{tert} , C_{ar}), 79.6 (C_{quart} , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 52.2 (C_{tert} , $\text{NHCHCH}(\text{CH}_3)_2$), 47.1 (C_{sek} , CH_2), 32.1 (C_{tert} , $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 28.4 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.9 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 19.2 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 10.3 (C_{prim} , Imidazol- CH_3).

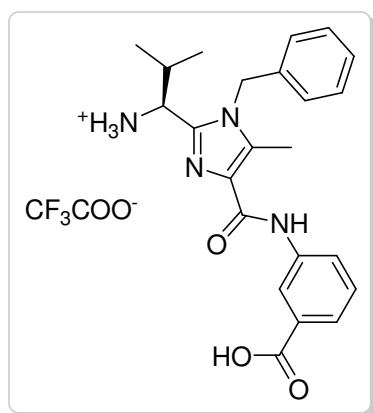
MS (ESI+), m/z (%): 507.26 (73), 529.24 (100).

HR-MS (ESI+): 507.2632 gef., 507.2602 ber. für $[\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_5]^+$; 529.2451 gef., 529.2421 ber. für $[\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{Na}]^+$.

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3356, 2973, 2929, 1679, 1583, 1519.

UV/VIS: $1.66 \cdot 10^{-5} \text{ mol/L}$ in Methanol, λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 272 (4.34).

3-[[2-Amino-2-methylpropyl]-1-(1S)-benzyl-5-methylimidazol-4-carbonylamino]-benzoesäure (28)



Summenformel: $C_{25}H_{27}F_3N_4O_5$

Molare Masse: 520.50 g/mol

Ansatz:

	m [mg]	M [g/mol]	n [mmol]	V [mL]
Imidazolbaustein 27	115	506.59	0.23	
Trifluoressigsäure	169	114.02	2.30	0.36
Dichlormethan				5

Durchführung:

Der Imidazolbaustein **27** wird in Dichlormethan gelöst und bei 0 °C langsam mit Trifluoressigsäure versetzt. Nach dreißigminütigem Rühren bei 0 °C und drei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mehrmals mit Ethylacetat und abschließend mit Chloroform eingedampft. Das entstandene Ammoniumsalz wird ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 119 mg; 0.23 mmol; 100%.

Habitus: harziger, weißer Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO), δ [ppm]:

9.77 (s, 1 H, CONHPh), 8.55 (m, 3 H, NH_3^+), 8.33-8.32 (m, 1 H, H_{ar}), 8.03-8.01 (m, 1 H, H_{ar}), 7.67-7.65 (m, 1 H, H_{ar}), 7.49-7.46 (m, 1 H, H_{ar}), 7.40-7.37 (m, 2 H, H_{ar}), 7.33-7.30 (m, 1 H, H_{ar}), 7.12-7.10 (m, 2 H, H_{ar}), 5.42 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 17.1$ Hz, 1 H, CH_2), 5.33 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 17.1$ Hz, 1 H, CH_2), 4.48 (m, 1 H, $\text{NHCHCH}(\text{CH}_3)_2$), 2.41 (s, 3 H, Imidazol-)

CH_3), 2.23-2.16 (m, 1 H, $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.45 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.93 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.82 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO), δ [ppm]:

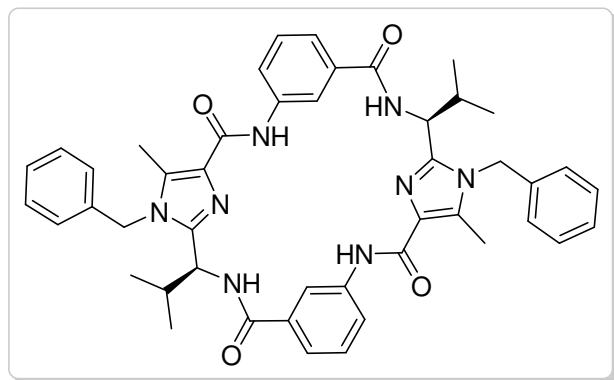
167.1 (C_{quart} , $\text{C}=\text{O}$), 161.2 (C_{quart} , $\text{C}=\text{O}$), 142.9 (C_{quart} , C_{ar}), 138.7 (C_{quart} , C_{ar}), 135.9 (C_{quart} , C_{ar}), 134.2 (C_{quart} , C_{ar}), 131.3 (C_{quart} , C_{ar}), 129.6 (C_{quart} , C_{ar}), 129.0 (C_{tert} , C_{ar}), 128.7 (C_{tert} , C_{ar}), 127.6 (C_{tert} , C_{ar}), 126.3 (C_{tert} , C_{ar}), 124.0 (C_{tert} , C_{ar}), 123.2 (C_{tert} , C_{ar}), 119.9 (C_{tert} , C_{ar}), 51.2 (C_{tert} , $\text{NHCHCH}(\text{CH}_3)_2$), 46.4 (C_{sek} , CH_2), 31.5 (C_{tert} , $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 18.3 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 17.4 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 9.6 (C_{prim} , Imidazol- CH_3).

MS (ESI+), m/z (%): 407.21 (100), 429.19 (56), 390.18 (47), 813.41 (12).

HR-MS (ESI+): 407.2108 gef., 407.2078 ber. für $[\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3]^+$; 429.1920 gef., 429.1897 ber. für $[\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{Na}]^+$.

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3375, 2971, 2637, 1679, 1583, 1534, 1439.

UV/VIS: $1.96 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Methanol, λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 268 (4.32).

Geschützte mABS-Klammer 29

Summenformel: $C_{46}H_{48}N_8O_4$

Molare Masse: 776.92 g/mol

Ansatz:

	m [mg]	M [g/mol]	n [mmol]	V [mL]
Imidazolbaustein 28	515	520.50	0.99	
Hünigbase	388	129.25	2.97	0.51
Pentafluorphenyldiphenylphosphinat	571	384.24	1.49	
Acetonitril (absolut)				34

Durchführung:

Der Imidazolbaustein **28** wird unter Argon in absolutem Acetonitril vorgelegt und mit Hünigbase versetzt. Pentafluorphenyldiphenylphosphinat wird hinzugefügt, die Mischung sieben Tage bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit Wasser sowie einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die wässrigen Phasen werden erneut mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phasen über Magnesiumsulfat erfolgt eine säulenchromatographische Aufreinigung (Dichlormethan/Ethylacetat/Methanol 75:25:1 → 75:25:2).

Ausbeute: 200 mg; 0.26 mmol; 52%.

Habitus: weißer Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:

9.18 (s, 2 H, CONHPh), 8.71-8.70 (m, 2 H, H_{ar}), 7.80-7.78 (m, 2 H, H_{ar}), 7.53-7.50 (m, 2 H, H_{ar}), 7.35-7.30 (m, 8 H, H_{ar}), 7.15-7.13 (m, 2 H, CO_2NHCH), 7.04-7.03 (m, 4 H, H_{ar}), 5.44-5.40 (m, 6 H, CH_2 , $\text{NHCHCH}(\text{CH}_3)_2$), 2.55 (s, 3 H, Imidazol- CH_3), 2.10-2.04 (m, 2 H, $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.00 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.82 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:

165.5 (C_{quart} , C=O), 161.6 (C_{quart} , C=O), 147.3 (C_{quart} , C_{ar}), 138.4 (C_{quart} , C_{ar}), 135.0 (C_{quart} , C_{ar}), 134.0 (C_{quart} , C_{ar}), 133.7 (C_{quart} , C_{ar}), 130.3 (C_{quart} , C_{ar}), 130.1 (C_{tert} , C_{ar}), 129.2 (C_{tert} , C_{ar}), 128.2 (C_{tert} , C_{ar}), 126.0 (C_{tert} , C_{ar}), 123.9 (C_{tert} , C_{ar}), 122.8 (C_{tert} , C_{ar}), 115.2 (C_{tert} , C_{ar}), 50.8 (C_{tert} , $\text{NHCHCH}(\text{CH}_3)_2$), 47.2 (C_{sek} , CH_2), 34.4 (C_{tert} , $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 19.4 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 18.1 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 10.1 (C_{prim} , Imidazol- CH_3).

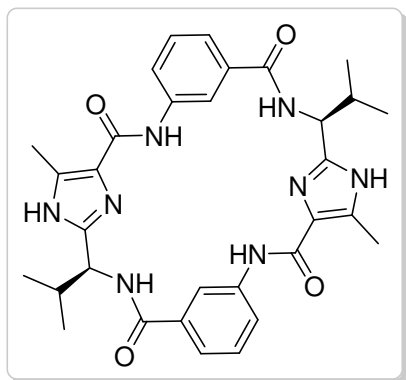
MS (ESI+), m/z (%): 777.38 (10), 799.36 (100).

HR-MS (ESI+): 777.3876 gef., 777.3871 ber. für $[\text{C}_{46}\text{H}_{49}\text{N}_8\text{O}_4]^+$; 799.3696 gef., 799.3691 ber. für $[\text{C}_{46}\text{H}_{48}\text{N}_8\text{O}_4\text{Na}]^+$.

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3430, 3378, 2963, 2928, 1673, 1608, 1579, 1532, 1507, 1483.

UV/VIS: $2.78 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Methanol, λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 270 (4.42).

CD: $1 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Methanol, λ [nm] ($\Delta\epsilon$ [$\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$]) = 236 (23.50), 275 (-25.64).

Entschützte mABS-Klammer 2

Summenformel: $C_{32}H_{36}N_8O_4$

Molare Masse: 596.68 g/mol

Ansatz:

	m [mg]	M [g/mol]	n [mmol]	V [mL]
Geschützte mABS-Klammer 29	50	776.92	0.06	
Palladiumhydroxid/Aktivkohle	~20			
Dichlormethan				1
Methanol				50

Durchführung:

Die geschützte mABS-Klammer **29** wird in Dichlormethan gelöst, mit Methanol verdünnt und nach Zugabe einer Spatelspitze Palladiumhydroxid/Aktivkohle acht Tage lang unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Der Katalysator wird abfiltriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 36 mg; 0.06 mmol; 100%.

Habitus: weißer Feststoff

 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO), δ [ppm]:

12.55 (s, 2 H, Imidazol-NH), 9.77 (s, 2 H, CONHPh), 8.69-8.67 (m, 2 H, H_{ar}), 8.17-8.16 (d, 2 H, CO_2NHCH), 8.08 (s, 2 H, H_{ar}), 7.57-7.55 (m, 2 H, H_{ar}), 7.48-7.44 (m, 2 H, H_{ar}), 5.06-5.04 (m, 2 H, $\text{NHCHCH}(\text{CH}_3)_2$), 2.53 (s, 6 H, Imidazol- CH_3), 2.18-2.14 (m, 2 H, $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 0.91 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.86 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO), δ [ppm]:

165.2 (C_{quart} , $\text{C}=\text{O}$), 161.8 (C_{quart} , $\text{C}=\text{O}$), 145.3 (C_{quart} , C_{ar}), 138.9 (C_{quart} , C_{ar}), 134.1 (C_{quart} , C_{ar}), 132.4 (C_{quart} , C_{ar}), 132.4 (C_{quart} , C_{ar}), 129.0 (C_{tert} , C_{ar}), 122.3 (C_{tert} , C_{ar}), 121.2 (C_{tert} , C_{ar}), 117.4 (C_{tert} , C_{ar}), 52.5 (C_{tert} , $\text{NHCHCH}(\text{CH}_3)_2$), 33.2 (C_{tert} , $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 18.7 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 18.6 (C_{prim} , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 10.7 (C_{prim} , Imidazol- CH_3).

MS (ESI+), m/z (%): 597.29 (9), 619.27 (100).

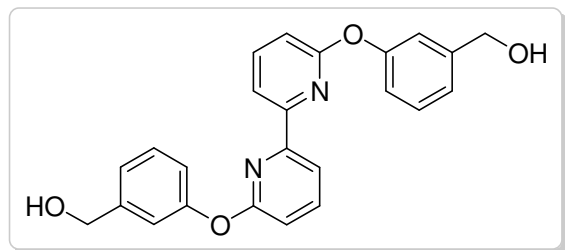
HR-MS (ESI+): 597.2966 gef., 597.2932 ber. für $[\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_8\text{O}_4]^+$; 619.2785 gef., 619.2752 ber. für $[\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_8\text{O}_4\text{Na}]^+$.

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3431, 3241, 2965, 2928, 1652, 1608, 1539, 1486.

UV/VIS: $1.67 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Methanol, λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 269 (4.40).

5.3.3. Bipyridinbrücke 4 (*meta*-substituiert)

Bipyridinbrücke 31



Summenformel: $C_{24}H_{20}N_2O_4$

Molare Masse: 400.43 g/mol

Ansatz:

	m [mg]	M [g/mol]	n [mmol]	V [mL]
6,6'-Dibrom-2,2'-bipyridin (3)	85	313.98	0.27	
3-Hydroxybenzylalkohol	335	124.14	2.70	
Natriumhydrid (60% in Weißöl)	120	23.99	2.70	
Dimethylsulfoxid (absolut)				14

Durchführung:

Das Dibrombipyridin und der Benzylalkohol werden unter Argon in DMSO gelöst und mit Natriumhydrid versetzt. Nach zehnmütigem Rühren bei Raumtemperatur wird der Reaktionskolben in ein heißes Ölbad (175 °C) getaucht und sieben Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen werden Ethylacetat und Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird noch dreimal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Ethylacetat/Methanol 75:25:0 → 75:25:1).

Ausbeute: 32 mg; 0.08 mmol; 30%.

Habitus: harziger, farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:

7.87 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 0.8$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.69 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.39 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.22-7.20 (m, 4 H, H_{ar}), 7.14-7.12 (m, 2 H, H_{ar}), 6.83 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 0.8$ Hz, 2 H, H_{ar}), 4.72 (s, 4 H, CH_2OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:

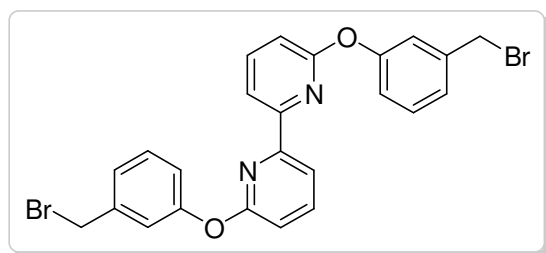
162.78 (C_{quart} , C_{ar}), 154.49 (C_{quart} , C_{ar}), 153.59 (C_{quart} , C_{ar}), 142.72 (C_{quart} , C_{ar}), 140.30 (C_{tert} , C_{ar}), 129.61 (C_{tert} , C_{ar}), 122.80 (C_{tert} , C_{ar}), 120.29 (C_{tert} , C_{ar}), 119.43 (C_{tert} , C_{ar}), 115.83 (C_{tert} , C_{ar}), 111.47 (C_{tert} , C_{ar}), 64.93 (C_{sek} , CH_2OH).

MS (ESI+), m/z (%): 401.15 (6), 423.13 (100).

HR-MS (ESI+): 401.1521 gef., 401.1496 ber. für $[\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4]^+$; 423.1340 gef., 423.1315 ber. für $[\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}]^+$.

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3401, 2923, 2854, 1567, 1484.

UV/VIS: $2.35 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Methanol, λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 307 (4.15).

Bipyridinbrücke 4

Summenformel: $C_{24}H_{18}Br_2N_2O_2$

Molare Masse: 526.22 g/mol

Ansatz:

	m [mg]	M [g/mol]	n [mmol]	V [mL]
Bipyridin 31	24	400.43	0.06	
Thionylbromid	1744	207.87	0.80	0.65
Chloroform				8

Durchführung:

Das Bipyridin **31** wird in Chloroform vorgelegt und unter Rühren bei Raumtemperatur tropfenweise mit Thionylbromid versetzt. Nach vierstündigem Rühren werden das Lösungsmittel sowie überschüssiges Thionylbromid entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt.

Ausbeute: 31 mg; 0.06 mmol; 98%.

Habitus: gelblich-weißer Feststoff

 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:

7.89 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 0.7$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.71 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.38 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.30 (dd, $^4J_{\text{H,H}} = 1.9$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.9$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.25-7.23 (m, 2 H, H_{ar}), 7.15-7.13 (m, 2 H, H_{ar}), 6.87 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 0.7$ Hz, 2 H, H_{ar}), 4.51 (s, 4 H, CH_2Br).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:

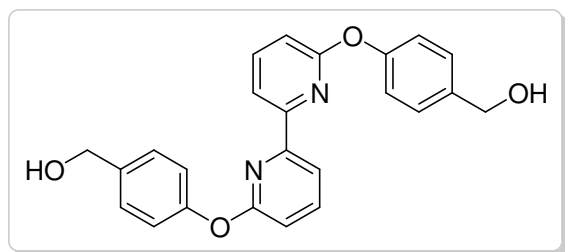
162.40 (C_{quart} , C_{ar}), 154.29 (C_{quart} , C_{ar}), 153.37 (C_{quart} , C_{ar}), 140.39 (C_{tert} , C_{ar}), 139.18 (C_{quart} , C_{ar}), 129.81 (C_{tert} , C_{ar}), 124.95 (C_{tert} , C_{ar}), 121.98 (C_{tert} , C_{ar}), 121.13 (C_{tert} , C_{ar}), 116.01 (C_{tert} , C_{ar}), 111.63 (C_{tert} , C_{ar}), 33.03 (C_{sek} , CH_2Br).

MS (ESI+), m/z (%): 526.98 (100), 548.96 (75).

HR-MS (ESI+): 526.9803 gef., 526.9789 ber. für $[\text{C}_{24}\text{H}_{19}^{81}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2]^+$; 548.9617 gef., 548.9608 ber. für $[\text{C}_{24}\text{H}_{18}^{81}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}]^+$.

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3444, 3051, 2923, 2852, 1563, 1485.

UV/VIS: $7.96 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Methanol, λ_{max} [nm] ($\lg \varepsilon$) = 308 (3.94).

5.3.4. Bipyridinbrücke 5 (*para*-substituiert)**Bipyridinbrücke 33**Summenformel: $C_{24}H_{20}N_2O_4$

Molare Masse: 400.43 g/mol

Ansatz:

	m [mg]	M [g/mol]	n [mmol]	V [mL]
6,6'-Dibrom-2,2'-bipyridin (3)	100	313.98	0.32	
4-Hydroxybenzylalkohol	400	124.14	3.20	
Natriumhydrid (60% in Weißöl)	160	23.99	3.60	
Dimethylsulfoxid (absolut)				15

Durchführung:

Das Dibrombipyridin und der Benzylalkohol werden unter Argon in DMSO gelöst und mit Natriumhydrid versetzt. Nach zehnmminütigem Rühren bei Raumtemperatur wird der Reaktionskolben in ein heißes Ölbad (180 °C) getaucht und fünf Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen werden Ethylacetat und Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird noch dreimal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Ethylacetat/Methanol 75:25:0 → 75:25:2).

Ausbeute: 21 mg; 0.05 mmol; 16%.

Habitus: harziger, gelblicher Feststoff

 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD), δ [ppm]:

7.77-7.72 (m, 4 H, H_{ar}), 7.42 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, 4 H, H_{ar}), 7.15 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, 4 H, H_{ar}), 6.89 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, 2 H, H_{ar}), 4.64 (s, 4 H, CH_2OH).

^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3OD), δ [ppm]:

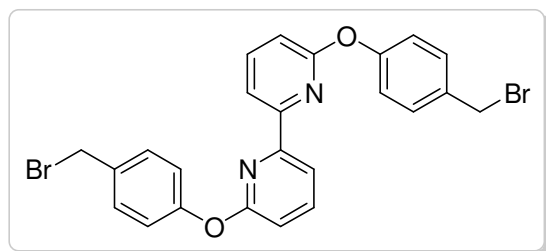
164.5 (C_{quart} , C_{ar}), 154.9 (C_{quart} , C_{ar}), 154.8 (C_{quart} , C_{ar}), 141.7 (C_{quart} , C_{ar}), 139.2 (C_{tert} , C_{ar}), 129.4 (C_{tert} , C_{ar}), 122.2 (C_{tert} , C_{ar}), 116.6 (C_{tert} , C_{ar}), 112.7 (C_{tert} , C_{ar}), 64.8 (C_{sek} , CH_2).

MS (ESI+), m/z (%): 401.15 (50), 423.13 (100).

HR-MS (ESI+): 401.1512 gef., 401.1496 ber. für $[\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4]^+$, 423.1333 gef., 423.1315 ber. für $[\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}]^+$.

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3301, 2922, 2866.

UV/VIS: $7.96 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Methanol, λ_{max} [nm] ($\lg \varepsilon$) = 307 (4.03).

Bipyridinbrücke 5

Summenformel: $C_{24}H_{18}Br_2N_2O_2$

Molare Masse: 526.22 g/mol

Ansatz:

	m [mg]	M [g/mol]	n [mmol]	V [mL]
Bipyridin 33	20	400.43	0.05	
Thionylbromid	1575	207.87	0.68	0.55
Chloroform				8

Durchführung:

Das Bipyridin wird in Chloroform vorgelegt und unter Rühren bei Raumtemperatur tropfenweise mit Thionylbromid versetzt. Nach dem Rühren über Nacht werden das Lösungsmittel sowie überschüssiges Thionylbromid entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt.

Ausbeute: 21 mg; 0.04 mmol; 80%.

Habitus: gelber, harziger Feststoff

 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD), δ [ppm]:

7.89 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.81 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 0.8$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.43 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, 4 H, H_{ar}), 7.20 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, 4 H, H_{ar}), 6.98 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 0.8$ Hz, 2 H, H_{ar}), 4.50 (s, 4 H, CH_2Br).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD), δ [ppm]: 164.3 (C_{quart} , C_{ar}), 154.9 (C_{quart} , C_{ar}), 153.2 (C_{quart} , C_{ar}), 143.0 (C_{quart} , C_{ar}), 136.4 (C_{tert} , C_{ar}), 130.5 (C_{tert} , C_{ar}), 122.2 (C_{tert} , C_{ar}), 117.3 (C_{tert} , C_{ar}), 113.2 (C_{tert} , C_{ar}), 75.1 (C_{sek} , CH_2).

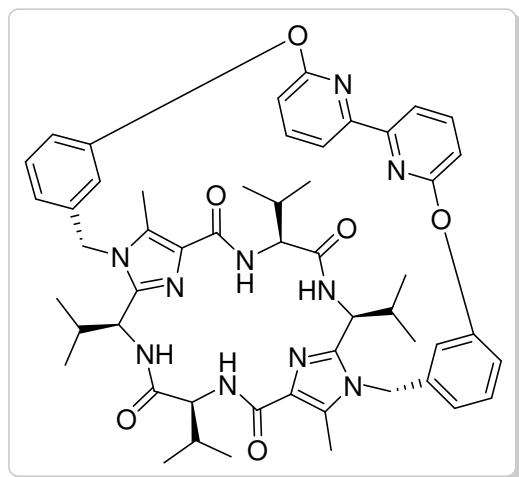
MS (ESI+), m/z (%): 421.14 (100), 526.98 (90), 477.08 (80), 548.96 (40).

HR-MS (ESI+): 526.9767 gef., 526.9789 ber. für $[\text{C}_{24}\text{H}_{19}^{81}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2]^+$, 548.9578 gef., 548.9608 ber. für $[\text{C}_{24}\text{H}_{18}^{81}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}]^+$.

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2962, 2922, 1852.

UV/VIS: $5.34 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Methanol, λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 309 (3.14).

5.3.5. Scharniersysteme 7-9 und Referenz 34

Scharnier 7

Summenformel: $C_{52}H_{60}N_{10}O_6$

Molare Masse: 921.10 g/mol

Ansatz:

	m [mg]	M [g/mol]	n [mmol]	V [mL]
Valin-Klammer 1	27	556.70	0.048	
Bipyridin 4	25	526.22	0.048	
Cäsiumcarbonat	130	325.82	0.400	
Acetonitril (absolut)				35

Durchführung:

Die Klammer und das Bipyridin werden unter Argon in Acetonitril vorgelegt und mit Cäsiumcarbonat versetzt. Der Kolben wird in ein heißes Ölbad (90 °C) getaucht und fünf Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen werden Ethylacetat und Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird noch dreimal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Dichlormethan/Ethylacetat/Methanol 75:25:3) aufgearbeitet.

Ausbeute: 11 mg; 0.012 mmol; 25%.

Habitus: weißer Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$), δ [ppm]:

7.62 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.33 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.06 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.00 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.8$ Hz, 2 H, H_{ar}), 6.84 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, 2 H, H_{ar}), 6.80 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 0.6$ Hz, 2 H, H_{ar}), 6.30 (s, 2 H, H_{ar}), 5.27 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 16.7$ Hz, 2 H, CH_2), 4.95 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.5$ Hz, 2 H, NHCHCH), 4.87 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 16.7$ Hz, 2 H, CH_2), 4.36 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.5$ Hz, 2 H, NHCHCH), 2.46 (s, 6 H, Imidazol- CH_3), 2.14-2.04 (m, 4 H, $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 0.94 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.92 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.87 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.86 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$), δ [ppm]:

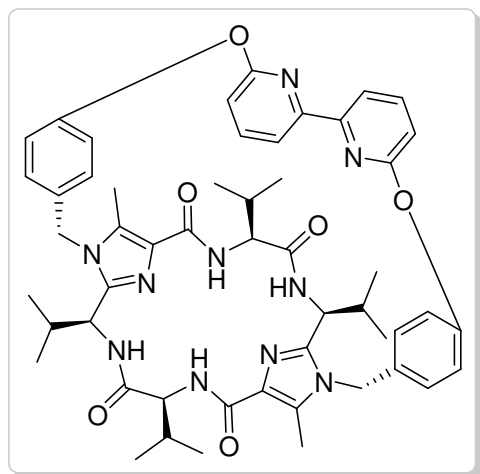
170.2, 162.0, 161.5, 155.8, 152.4, 146.1, 141.3, 135.0, 132.5, 130.0, 129.6, 121.7, 120.3, 117.7, 114.7, 112.0, 58.1, 50.4, 46.8, 34.0, 32.3, 19.1, 18.5, 18.3, 17.6, 9.6.

HR-MS (ESI+): 921.4796 gef., 921.4776 ber. für $[\text{C}_{52}\text{H}_{61}\text{N}_{10}\text{O}_6]^+$.

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3327, 2920, 2851, 1724, 1660.

UV/VIS: $1.00 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Methanol, λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 307 (3.92).

CD: $1 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Dichlormethan, λ [nm] ($\Delta \epsilon$ [$\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$]) = 244 (2.59), 256 (-10.14), 274 (6.14), 298 (-13.26).

Scharnier 8

Summenformel: $C_{52}H_{60}N_{10}O_6$

Molare Masse: 921.10 g/mol

Ansatz:

	m [mg]	M [g/mol]	n [mmol]	V [mL]
Valin-Klammer 1	19	556.70	0.034	
Bipyridin 5	18	526.22	0.034	
Cäsiumcarbonat	98	325.82	0.300	
Acetonitril (absolut)				25

Durchführung:

Die Klammer und das Bipyridin werden unter Argon in Acetonitril vorgelegt und mit Cäsiumcarbonat versetzt. Der Kolben wird in ein heißes Ölbad (90 °C) getaucht und fünf Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen werden Ethylacetat und Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird noch dreimal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Dichlormethan/Ethylacetat/Methanol 75:25:2) aufgearbeitet.

Ausbeute: 5 mg; 0.005 mmol; 16%.

Habitus: weißer Feststoff

^1H -NMR (500 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$), δ [ppm]:

7.74 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.42 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Hz, 2 H, H_{ar}), 6.99 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Hz, 2 H, H_{ar}), 6.77 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, 4 H, H_{ar}), 6.61 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, 2 H, H_{ar}), 5.33 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 16.2$ Hz, 2 H, CH_2), 4.98 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 2 H, NHCHCH), 4.75 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 16.2$ Hz, 2 H, CH_2), 4.52 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, 2 H, NHCHCH), 2.28-2.20 (m, 4 H, $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 2.18 (s, 6 H, Imidazol- CH_3), 1.05 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.04 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.00 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.90 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C -NMR (125 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$), δ [ppm]:

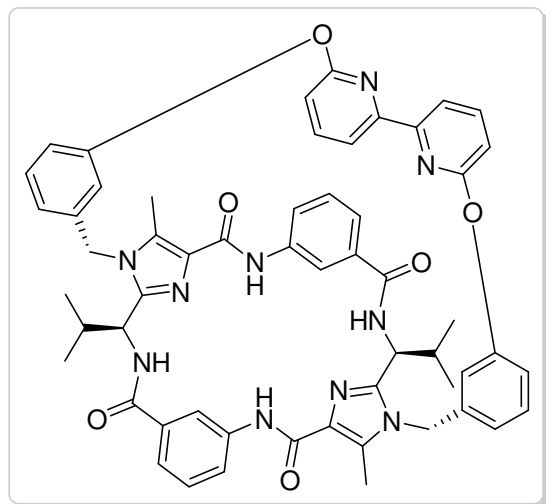
171.3, 171.2, 162.9, 162.4, 156.1, 156.0, 146.3, 146.2, 140.2, 133.8, 129.8, 129.3, 127.1, 120.0, 118.6, 113.8, 58.7, 50.8, 47.1, 33.9, 31.1, 19.5, 18.8, 18.2, 18.1, 10.1.

HR-MS (ESI⁺): 921.4767 gef., 921.4776 ber. für $[\text{C}_{52}\text{H}_{61}\text{N}_{10}\text{O}_6]^+$.

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2960, 2917, 2849, 1737, 1655.

UV/VIS: $1.00 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Methanol, λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 295 (3.90).

CD: $1 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Dichlormethan, λ [nm] ($\Delta \epsilon [\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}]$) = 244 (21.88), 260 (-23.04), 279 (-7.13).

Scharnier 9

Summenformel: $C_{56}H_{52}N_{10}O_6$

Molare Masse: 961.08 g/mol

Ansatz:

	m [mg]	M [g/mol]	n [mmol]	V [mL]
mABS-Klammer 2	25	596.68	0.042	
Bipyridin 4	20	526.22	0.038	
Cäsiumcarbonat	110	325.82	0.338	
Acetonitril (absolut)				60

Durchführung:

Die Klammer und das Bipyridin werden unter Argon in Acetonitril vorgelegt und mit Cäsiumcarbonat versetzt. Der Kolben wird in ein heißes Ölbad (90 °C) getaucht und drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen werden Ethylacetat und Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird noch dreimal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Dichlormethan/Ethylacetat/Methanol 75:25:2) aufgearbeitet.

Ausbeute: 13 mg; 0.014 mmol; 34%.

Habitus: gelblicher Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:

8.57 (bs, 2 H, CONHPh), 8.26 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.87 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.56 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, 2 H, H_{ar}), 7.33-7.36 (m, 4 H, H_{ar}), 7.15 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, 2 H, H_{ar}), 6.87 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, 4 H, H_{ar}), 6.77 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, 2 H, H_{ar}), 6.53 (bs, 2 H, CO_2NHCH), 6.38-6.37 (m, 2 H, H_{ar}), 6.04 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, 2 H, H_{ar}), 5.50 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 16.2$ Hz, 2 H, CH_2), 5.36-5.32 (m, 2 H, $\text{NHCHCH}(\text{CH}_3)_2$), 5.07 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 16.2$ Hz, 2 H, CH_2), 2.46 (s, 6 H, Imidazol- CH_3), 2.26-2.17 (m, 2 H, $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.06-1.05 (d, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.88-0.87 (d, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:

164.7, 161.9, 154.5, 152.6, 147.8, 140.7, 137.3, 135.7, 133.3, 132.7, 130.1, 129.7, 125.5, 124.9, 123.0, 121.7, 119.3, 116.5, 116.4, 113.8, 112.5, 111.1, 50.7, 47.1, 35.6, 19.1, 18.7, 9.7.

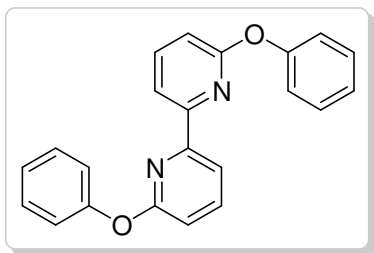
MS (ESI+), m/z (%): 961.41 (20), 983.39 (100).

HR-MS (ESI+): 961.4180 gef., 961.4144 ber. für $[\text{C}_{56}\text{H}_{53}\text{N}_{10}\text{O}_6]^+$; 983.3984 gef., 983.3964 ber. für $[\text{C}_{56}\text{H}_{52}\text{N}_{10}\text{O}_6\text{Na}]^+$.

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3453, 3382, 2958, 2924, 2854, 1662, 1609, 1583, 1506, 1428.

UV/VIS: $4.34 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Methanol, λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 267 (4.18), 307 (3.82).

CD: $1 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Dichlormethan, λ [nm] ($\Delta \epsilon$ [$\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$]) = 247 (2.82), 282 (-53.53), 307 (-26.59).

Referenz 34 (6,6'-Bisphenoxy-2,2'-bipyridin)

Summenformel: $C_{22}H_{16}N_2O_2$

Molare Masse: 340.37 g/mol

Ansatz:

	m [mg]	M [g/mol]	n [mmol]	V [mL]
6,6'-Dibrom-2,2'-bipyridin (3)	50	313.98	0.16	
Phenol	151	94.11	1.60	
Natriumhydrid (60% in Weißöl)	85	23.99	1.90	
Dimethylsulfoxid (absolut)				8

Durchführung:

Das Dibrombipyridin und das Phenol werden unter Argon in DMSO gelöst und mit Natriumhydrid versetzt. Nach zehnmütigem Rühren bei Raumtemperatur wird der Reaktionskolben in ein heißes Ölbad (180 °C) getaucht und neun Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen werden Ethylacetat und Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird noch dreimal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Ethylacetat 6:1).

Ausbeute: 30 mg; 0.09 mmol; 55%.

Habitus: gelblicher Feststoff

 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:

7.88-7.87 (m, 2 H, H_{ar}), 7.71-7.68 (m, 2 H, H_{ar}), 7.43-7.40 (m, 4 H, H_{ar}), 7.23-7.20 (m, 6 H, H_{ar}), 6.84-6.82 (m, 2 H, H_{ar}).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:

162.9 (C_{quart} , C_{ar}), 154.2 (C_{quart} , C_{ar}), 153.6 (C_{quart} , C_{ar}), 140.2 (C_{tert} , C_{ar}), 129.5 (C_{tert} , C_{ar}), 124.4 (C_{tert} , C_{ar}), 121.2 (C_{tert} , C_{ar}), 115.7 (C_{tert} , C_{ar}), 111.3 (C_{tert} , C_{ar}).

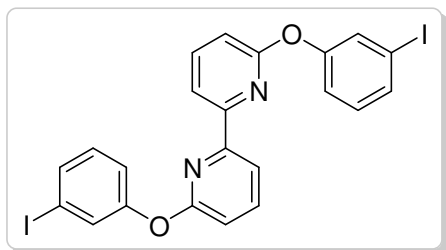
MS (ESI+), m/z (%): 341.13 (100), 363.11 (80).

HR-MS (ESI+): 341.1308 gef., 341.1285 ber. für $[\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2]^+$; 363.1132 gef., 363.1104 ber. für $[\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}]^+$.

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3065, 2922, 2851, 1564, 1487.

UV/VIS: $1 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Dichlormethan, λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 307 (4.04).

5.3.6. Alkinylierte Bipyridinbrücke 6

6,6'-Bis(3-iodphenoxy)-2,2'-bipyridin (36)Summenformel: $C_{22}H_{14}I_2N_2O_2$

Molare Masse: 592.17 g/mol

Ansatz:

	m [mg]	M [g/mol]	n [mmol]	V [mL]
6,6'-Dibrom-2,2'-bipyridin (3)	50	313.98	0.159	
3-Iodphenol	175	219.94	0.755	
Kalium- <i>tert</i> -butanolat	178	112.21	1.590	
<i>N,N</i> -Dimethylformamid (absolut)				8

Durchführung:

Das Bipyridin und das Phenol werden zusammen mit Kalium-*tert*-butanolat in *N,N*-Dimethylformamid vorgelegt und fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird in ein 150 °C heißes Ölbad eingetaucht und fünf Stunden lang erhitzt. Ethylacetat und Wasser werden zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird noch dreimal mit Wasser sowie mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 50:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 62 mg; 0.105 mmol; 66%.

Habitus: weißer Feststoff

 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:

7.86-7.85 (m, 2 H, H_{ar}), 7.76-7.73 (m, 2 H, H_{ar}), 7.62-7.61 (m, 2 H, H_{ar}), 7.57-7.54 (m, 2 H, H_{ar}), 7.20-7.18 (m, 2 H, H_{ar}), 7.15-7.12 (m, 2 H, H_{ar}), 6.89-6.87 (m, 2 H, H_{ar}).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:

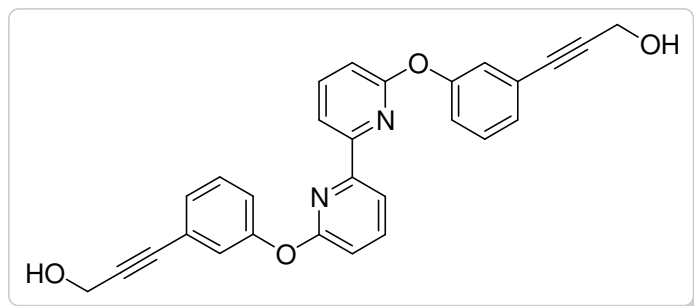
162.2 (C_{quart} , C_{ar}), 154.6 (C_{quart} , C_{ar}), 153.4 (C_{quart} , C_{ar}), 140.5 (C_{tert} , C_{ar}), 133.5 (C_{tert} , C_{ar}), 130.7 (C_{tert} , C_{ar}), 130.4 (C_{tert} , C_{ar}), 120.6 (C_{tert} , C_{ar}), 116.1 (C_{tert} , C_{ar}), 111.7 (C_{tert} , C_{ar}), 93.6 (C_{quart} , C_{ar}).

MS (ESI+), m/z (%): 592.92 (80), 614.90 (100), 1206.82 (20).

HR-MS (ESI+): 592.9257 gef., 592.9217 ber. für $[\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2]^+$; 614.9076 gef., 614.9037 ber. für $[\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}]^+$.

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3098, 3059, 2919, 2850, 1558, 1465.

UV/VIS: $5 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Dichlormethan, λ_{max} [nm] ($\lg \varepsilon$) = 230 (4.36), 308 (4.00).

6,6'-Bis[3-(3-hydroxy-1-propynyl)phenoxy]-2,2'-bipyridin (37)

Summenformel: $C_{28}H_{20}N_2O_4$

Molare Masse: 448.47 g/mol

Ansatz:

	m [mg]	M [g/mol]	n [mmol]	V [mL]
6,6'-Bis-(3-iodphenoxy)-2,2'-bipyridin (36)	45	592.17	0.076	
Propargylalkohol	43	56.06	0.760	0.045
$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	~10			
Kupfer(I)iodid	~25			
Triethylamin	54	101.19	0.532	0.075
Toluol (absolut)				3

Durchführung:

Das Bipyridin wird zusammen mit $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ und Kupferiodid unter Argon in Toluol vorgelegt und unter Eiskühlung nacheinander mit Triethylamin und Propargylalkohol versetzt. Die Mischung wird über Nacht gerührt. Dann werden Diethylether sowie gesättigte Ammoniumchloridlösung hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird noch dreimal mit Diethylether und einmal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 21 mg; 0.046 mmol; 61%.

Habitus: gelblich-weißer Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:

7.85-7.84 (m, 2 H, H_{ar}), 7.74-7.70 (m, 2 H, H_{ar}), 7.37-7.34 (m, 2 H, H_{ar}), 7.30-7.29 (m, 2 H, H_{ar}), 7.27-7.26 (m, 2 H, H_{ar}), 7.19-7.17 (m, 2 H, H_{ar}), 6.87-6.85 (m, 2 H, H_{ar}), 4.49 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 3.0$ Hz, 4 H, CH_2OH), 1.66 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 3.0$ Hz, 2 H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:

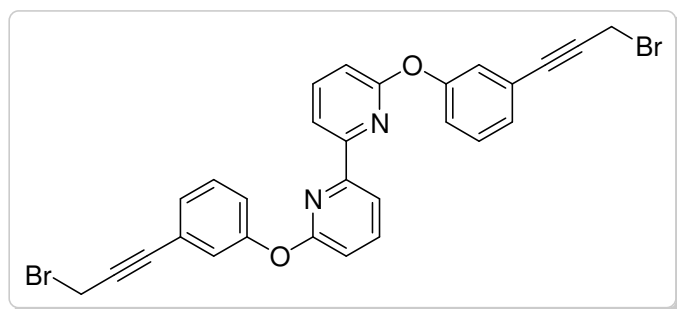
162.5 (C_{quart} , C_{ar}), 154.1 (C_{quart} , C_{ar}), 153.5 (C_{quart} , C_{ar}), 140.4 (C_{tert} , C_{ar}), 129.4 (C_{tert} , C_{ar}), 127.8 (C_{tert} , C_{ar}), 124.3 (C_{tert} , C_{ar}), 123.8 (C_{quart} , C_{ar}), 121.7 (C_{tert} , C_{ar}), 116.0 (C_{tert} , C_{ar}), 111.6 (C_{tert} , C_{ar}), 87.7 (C_{quart} , $\text{C}\equiv\text{C}$), 85.1 (C_{quart} , $\text{C}\equiv\text{C}$), 51.6 (C_{sek} , CH_2).

MS (ESI+), m/z (%): 449.15 (17), 471.13 (100).

HR-MS (ESI+): 449.1535 gef., 449.1490 ber. für $[\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4]^+$; 471.1355 gef., 471.1315 ber. für $[\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}]^+$.

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3357, 3073, 2922, 2852, 1714, 1561.

UV/VIS: $5 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Dichlormethan, λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 230 (4.31), 308 (3.99).

6,6'-Bis[3-(3-brom-1-propinyl)phenoxy]-2,2'-bipyridin (6)Summenformel: $C_{28}H_{18}Br_2N_2O_2$

Molare Masse: 574.26 g/mol

Ansatz:

	m [mg]	M [g/mol]	n [mmol]	V [mL]
6,6'-Bis-[3-(3-hydroxy-1-propinyl)-phenoxy]-2,2'-bipyridin (37)	10	448.47	0.022	
Thionylbromid	46	207.87	0.220	0.02
Chloroform				2

Durchführung:

Das Bipyridin wird in Chloroform gelöst, mit Thionylbromid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden Chloroform und gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird nochmals mit Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt.

Ausbeute: 13 mg; 0.022 mmol; 100%.

Habitus: gelber, harziger Feststoff

 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:

7.89-7.87 (m, 2 H, H_{ar}), 7.72-7.69 (m, 2 H, H_{ar}), 7.45-7.42 (m, 2 H, H_{ar}), 7.29-7.28 (m, 2 H, H_{ar}), 7.24-7.23 (m, 2 H, H_{ar}), 7.22-7.19 (m, 2 H, H_{ar}), 6.90-6.89 (m, 2 H, H_{ar}), 4.60 (s, 4 H, CH_2Br).

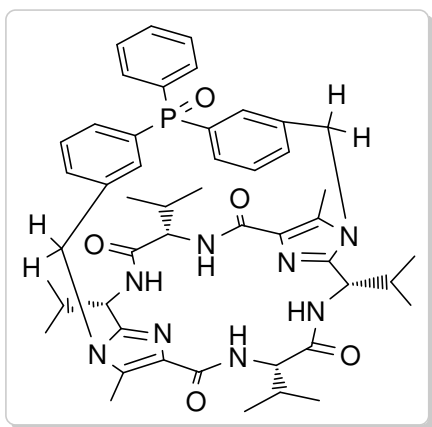
^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:

162.3 (C_{quart} , C_{ar}), 153.8 (C_{quart} , C_{ar}), 153.2 (C_{quart} , C_{ar}), 140.8 (C_{quart} , C_{ar}), 140.4 (C_{tert} , C_{ar}), 129.5 (C_{tert} , C_{ar}), 124.7 (C_{tert} , C_{ar}), 122.1 (C_{tert} , C_{ar}), 122.0 (C_{quart} , C_{ar}), 121.3 (C_{quart} , $\text{C}\equiv\text{C}$), 117.9 (C_{quart} , $\text{C}\equiv\text{C}$), 116.0 (C_{tert} , C_{ar}), 111.7 (C_{tert} , C_{ar}), 38.0 (C_{sek} , CH_2).

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3062, 2923, 2852, 1561.

UV/VIS: $5 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Dichlormethan, λ_{max} [nm] ($\lg \varepsilon$) = 230 (4.36), 307 (4.00).

5.3.7. Phosphinoxid 14



Summenformel: $C_{48}H_{59}N_8O_5P$

Molare Masse: 859.01 g/mol

Ansatz:

	m [mg]	M [g/mol]	n [mmol]	V [mL]
Phosphinoxid 13	20	464.13	0.043	
Valin-Klammer 1	15	556.70	0.027	
Cäsiumcarbonat	89	325.82	0.270	
Acetonitril				35

Durchführung:

Die Valin-Klammer **1** wird in Acetonitril gelöst, mit Cäsiumcarbonat versetzt und zehn Minuten bei 90 °C gerührt. Das Phosphinoxid **13** wird zugegeben und die Mischung eine Stunde lang bei 90 °C erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur werden Ethylacetat und Wasser hinzugefügt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird noch zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch (Dichlormethan/Ethylacetat/Methanol 75:25:5) gereinigt.

Ausbeute: 8 mg; 0.009 mmol; 35%.

Habitus: weißer Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:

7.71-7.67 (m, 1 H, H_{ar}), 7.58-7.52 (m, 8 H, H_{ar}), 7.47-7.44 (m, 2 H, H_{ar}), 7.16 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.1$ Hz, 1 H, NH), 7.08 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.1$ Hz, 1 H, NH), 6.79 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 1 H, NH), 6.66-6.62 (m, 3 H, NH, H_{ar}), 5.29 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 16.0$ Hz, 1 H, CH_2), 5.10 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 16.0$ Hz, 1 H, CH_2), 5.08-5.06 (m, 1 H, NHCHCH), 5.03-5.00 (m, 2 H, NHCHCH), 4.97 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 16.0$ Hz, 1 H, CH_2), 4.80 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 16.5$ Hz, 1 H, CH_2), 4.54-4.48 (m, 2 H, NHCHCH), 2.39 (s, 3 H, Imidazol- CH_3), 2.34-2.28 (m, 2 H, $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 2.28-2.22 (m, 2 H, $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 2.15 (s, 3 H, Imidazol- CH_3), 1.15-1.11 (m, 12 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.94 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.91 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.84 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.81 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:

171.8, 171.7, 162.7, 162.5, 146.5, 145.4, 136.0, 135.9, 133.7, 133.6, 133.1, 132.5, 132.2, 132.1, 131.8, 131.5, 131.1, 131.0, 130.7, 130.6, 130.3, 130.1, 129.3, 128.2, 60.2, 51.9, 51.4, 47.5, 34.2, 30.8, 19.9, 19.4, 19.2, 19.0, 17.8, 11.3, 11.2.

$^{31}\text{P-NMR}$ (203 MHz, CDCl_3), δ [ppm]: 28.91.

MS (ESI+), m/z (%): 859.45 (37), 881.43 (100).

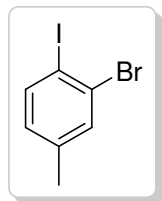
HR-MS (ESI+): 859.4491 gef., 859.4419 ber. für $[\text{C}_{48}\text{H}_{60}\text{N}_8\text{O}_4]^+$; 881.4312 gef., 881.4238 ber. für $[\text{C}_{48}\text{H}_{59}\text{N}_8\text{O}_4\text{Na}]^+$.

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3377, 3048, 2963, 2928, 2821, 1650, 1503, 1467.

UV/VIS: $2.05 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Methanol, λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 201 (4.81).

CD: $1 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Methanol, λ [nm] ($\Delta \epsilon$ [$\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$]) = 206 (99.92), 225 (-52.42), 253 (-31.36).

5.3.8. Bis(biphenyl)arylphosphinoxid 48

3-Brom-4-iodtoluol (44)Summenformel: C_7H_6BrI

Molare Masse: 296.93 g/mol

Ansatz:

	m [g]	M [g/mol]	n [mmol]	V [mL]
4-Amino-3-bromtoluol	2.00	186.05	10.81	
Natriumnitrit	0.90	68.99	12.97	
Kaliumiodid	4.5	166.00	32.44	
Salzsäure (konz.)				5
Eiswasser				20

Durchführung:

4-Amino-3-bromtoluol wird bei 0 °C in Salzsäure vorgelegt und langsam mit Natriumnitrit in Eiswasser versetzt. Die Mischung wird eine Stunde lang bei 0 °C gerührt. Kaliumiodid in Eiswasser wird hinzugefügt und die Suspension über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach der Zugabe von Ethylacetat und Wasser werden die Phasen getrennt und die organische Phase nacheinander mit gesättigter Natriummetabisulfitlösung, Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-lösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt.

Ausbeute: 3.02 g; 10.17 mmol; 94%.**Habitus:** orange-braune Flüssigkeit **$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:**

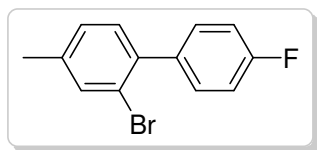
7.70 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 1 H, H_{ar}), 7.46 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz, 1 H, H_{ar}), 6.82-6.80 (m, 1 H, H_{ar}), 2.28 (s, 3 H, CH_3).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:

139.9 (C_{quart} , C_{ar}), 139.8 (C_{tert} , C_{ar}), 133.4 (C_{tert} , C_{ar}), 129.5 (C_{tert} , C_{ar}), 129.4 (C_{quart} , $\text{C}_{\text{ar}}\text{-Br}$), 96.8 (C_{quart} , $\text{C}_{\text{ar}}\text{-I}$), 20.7 (C_{prim} , CH_3).

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3046, 2921, 2852, 1458, 1097, 1006, 838, 806.

UV/VIS: $5 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Methanol, λ_{max} [nm] ($\lg \varepsilon$) = 207 (4.46), 234 (4.04).

3-Brom-4-(4-fluorphenyl)-toluol (46)Summenformel: $C_{13}H_{10}BrF$

Molare Masse: 265.12 g/mol

Ansatz:

	m [mg]	M [g/mol]	n [mmol]	V [mL]
3-Brom-4-iodtoluol (4)	400	296.93	1.35	
4-Fluorphenylboronsäure	165	139.92	1.18	
Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)	75	1154.27	0.06	
Kaliumcarbonatlösung				10
Dioxan (entgast)				20

Durchführung:

Die Boronsäure und der Palladiumkatalysator werden unter Argon in Dioxan/Kaliumcarbonatlösung vorgelegt und mit **4** versetzt. Die Mischung wird zwei Tage lang bei 100 °C erhitzt und danach mit Wasser und Ethylacetat versetzt. Nach der Phasentrennung wird die organische Phase noch dreimal mit Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 100:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 192 mg; 0.72 mmol; 54%.**Habitus:** farblose Flüssigkeit **$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:**

7.50 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz, 1 H, H_{ar}), 7.38-7.34 (m, 2 H, H_{ar}), 7.19 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 1 H, H_{ar}), 7.16 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz, 1 H, H_{ar}), 7.12-7.08 (m, 2 H, H_{ar}), 2.38 (s, 3 H, CH_3).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:

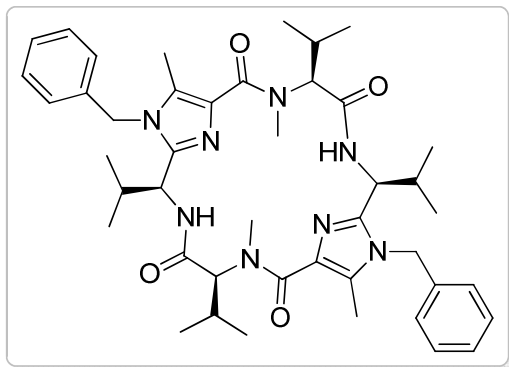
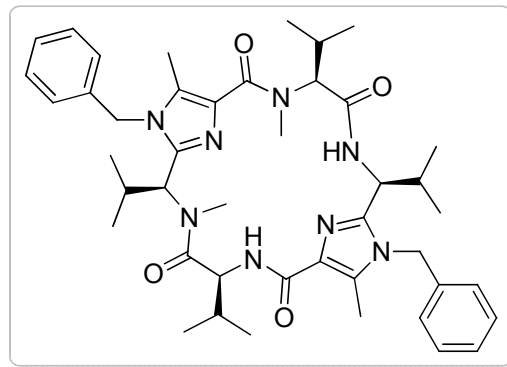
162.2 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 245$ Hz, C_{quart} , $\text{C}_{\text{ar-F}}$), 139.1 (C_{quart} , C_{ar}), 138.6 (C_{quart} , C_{ar}), 136.9 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3$ Hz, C_{quart} , C_{ar}), 133.6 (C_{tert} , C_{ar}), 131.1 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 8$ Hz, C_{tert} , C_{ar}), 130.9 (C_{tert} , C_{ar}), 128.2 (C_{tert} , C_{ar}), 122.4 (C_{quart} , $\text{C}_{\text{ar-Br}}$), 114.8 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 21$ Hz, C_{tert} , C_{ar}), 20.7 (C_{prim} , CH_3).

GC-MS (EI+), m/z (%): 91 (20), 133 (20), 165 (65), 170 (60), 183 (95), 264 (100).

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3043, 2922, 2855, 1601, 1515, 1479, 1221, 1158, 838, 812.

UV/VIS: $5 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Methanol, λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 203 (4.47), 240 (3.88).

5.3.9. Amid-methylierte Valin-Klammern 54, 55 und 66

Methylierte Klammern 54 und 55**54****55**Summenformel: $C_{44}H_{60}N_8O_4$

Molare Masse: 765.00 g/mol

Ansatz:

	m [mg]	M [g/mol]	n [mmol]	V [mL]
Valin-Klammer 18	20	736.95	0.027	
Natriumhydrid (60% in Weißöl)	11	23.99	0.270	
Methyliodid	38	141.94	0.270	0.02
<i>N,N</i> -Dimethylformamid				5

Durchführung:

Die Valin-Klammer **18** wird in *N,N*-Dimethylformamid gelöst, mit Natriumhydrid und Methyliodid versetzt und drei Tage lang bei 100 °C erhitzt. Ethylacetat und Wasser werden zugegeben, die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird noch zweimal mit Wasser sowie zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Dichlormethan/Ethylacetat/Methanol 75:25:1) gereinigt.

Ausbeute: **54:** 9 mg; 0.012 mmol; 44%. **55:** 5 mg; 0.007 mmol; 26%.

Habitus: **54:** farbloser, harziger Feststoff, **55:** farbloser, harziger Feststoff

Chromatographisches Verhalten:

54: R_f (SiO₂; Dichlormethan/Ethylacetat/Methanol 75:25:1) = 0.27

55: R_f (SiO₂; Dichlormethan/Ethylacetat/Methanol 75:25:1) = 0.50

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ [ppm]:

54: 10.12 (d, $^3J_{H,H}$ = 9.8 Hz, 2 H, NH), 7.33-7.31 (m, 6 H, **H_{ar}**), 7.04-7.02 (m, 4 H, **H_{ar}**), 5.30 (d, $^3J_{H,H}$ = 16.9 Hz, 2 H, **CH₂**), 5.23-5.19 (m, 4 H, **CH₂**, NH**CHCH**), 4.33 (d, $^3J_{H,H}$ = 10.9 Hz, 2 H, NH**CHCH**), 2.94 (s, 6 H, CON**CH₃**), 2.36-2.32 (m, 2 H, **CHCH(CH₃)₂**), 2.31 (s, 6 H, Imidazol-**CH₃**), 1.86-1.83 (m, 2 H, **CHCH(CH₃)₂**), 0.87 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 6 H, **CH(CH₃)₂**), 0.72 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 6 H, **CH(CH₃)₂**), 0.70 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 6 H, **CH(CH₃)₂**), 0.68 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 6 H, **CH(CH₃)₂**).

55: 9.50 (d, $^3J_{H,H}$ = 8.0 Hz, 1 H, NH), 8.20 (d, $^3J_{H,H}$ = 11.5 Hz, 1 H, NH), 7.30-7.23 (m, 6 H, **H_{ar}**), 6.94-6.92 (m, 2 H, **H_{ar}**), 6.88-6.86 (m, 2 H, **H_{ar}**), 5.85 (d, $^3J_{H,H}$ = 16.5 Hz, 1 H, **CH₂**), 5.61 (d, $^3J_{H,H}$ = 9.5 Hz, 1 H, NH**CHCH**), 5.52 (d, $^3J_{H,H}$ = 16.5 Hz, 1 H, **CH₂**), 5.26 (d, $^3J_{H,H}$ = 16.5 Hz, 1 H, **CH₂**), 5.06 (d, $^3J_{H,H}$ = 16.5 Hz, 1 H, **CH₂**), 5.01-4.98 (m, 1 H, NH**CHCH**), 4.81-4.78 (m, 1 H, NH**CHCH**), 3.20 (s, 3 H, CON**CH₃**), 2.93 (s, 3 H, CON**CH₃**), 2.49 (s, 3 H, Imidazol-**CH₃**), 2.34-2.29 (m, 1 H, **CHCH(CH₃)₂**), 2.23-2.19 (m, 1 H, **CHCH(CH₃)₂**), 2.09 (s, 3 H, Imidazol-**CH₃**), 0.95 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 3 H, **CH(CH₃)₂**), 0.93 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 3 H, **CH(CH₃)₂**), 0.89 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 3 H, **CH(CH₃)₂**), 0.76 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 3 H, **CH(CH₃)₂**), 0.67 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 3 H, **CH(CH₃)₂**), 0.64 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 3 H, **CH(CH₃)₂**), 0.58 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 3 H, **CH(CH₃)₂**), 0.43 (d, $^3J_{H,H}$ = 6.8 Hz, 3 H, **CH(CH₃)₂**).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ [ppm]:

54: 169.4, 166.4, 148.0, 135.3, 132.0, 131.5, 129.0, 128.1, 126.0, 66.7, 49.9, 47.4, 33.8, 28.4, 25.5, 19.7, 19.3, 18.1, 17.8, 9.5.

55: 169.0, 167.0, 162.6, 158.0, 147.6, 146.9, 137.0, 135.4, 133.5, 131.5, 129.1, 129.0, 128.9, 128.7, 128.0, 127.4, 125.9, 125.3, 66.3, 60.9, 56.3, 51.7, 50.6, 47.9, 46.9, 35.2, 34.3, 30.8, 28.5, 25.7, 20.2, 19.9, 19.4, 19.3, 19.2, 18.5, 18.2, 16.9.

MS (ESI⁺), m/z (%): **54:** 765.48 (60), 787.47 (100). **55:** 765.49 (80), 787.47 (100).

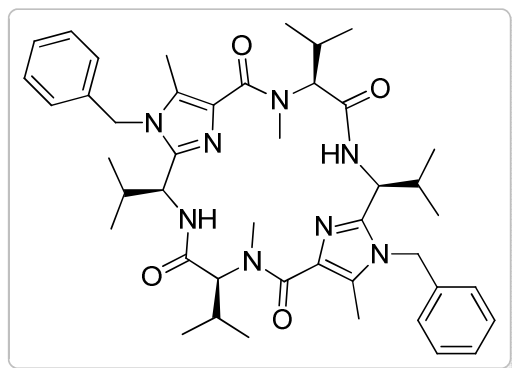
HR-MS (ESI+): 54: 765.4896 gef., 765.4810 ber. für $[\text{C}_{44}\text{H}_{61}\text{N}_8\text{O}_4]^+$; 787.4710 gef., 787.4630 ber. für $[\text{C}_{44}\text{H}_{60}\text{N}_8\text{O}_4\text{Na}]^+$. **55:** 765.4947 gef., 765.4810 ber. für $[\text{C}_{44}\text{H}_{61}\text{N}_8\text{O}_4]^+$; 787.4763 gef., 787.4630 ber. für $[\text{C}_{44}\text{H}_{60}\text{N}_8\text{O}_4\text{Na}]^+$.

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 54: 3246, 3209, 3033, 2961, 1932, 2871, 1676, 1620. **55:** 3239, 3212, 2960, 2930, 2870, 1668, 1626, 1498.

UV/VIS: 54: $5 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Methanol, λ_{max} [nm] ($\lg \varepsilon$) = 203 (4.49), 226 (4.28), 248 (4.13). **55:** $5 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Dichlormethan, λ_{max} [nm] ($\lg \varepsilon$) = 203 (4.55), 227 (4.36), 246 (4.28).

CD: 54: $1 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Methanol, λ [nm] ($\Delta \varepsilon [\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}]$) = 214 (6.14), 240 (-38.80). **55:** $1 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Methanol, λ [nm] ($\Delta \varepsilon [\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}]$) = 222 (-11.17), 250 (-32.66).

Methylierte Klammer 54



Summenformel: $C_{44}H_{60}N_8O_4$

Molare Masse: 765.00 g/mol

Ansatz:

	m [mg]	M [g/mol]	n [mmol]	V [mL]
Valin-Klammer 18	30	736.95	0.041	
Methyliodid	291	141.94	2.050	0.13
Natriumhydrid (60% in Weißöl)	85	23.99	2.050	
Acetonitril				10

Durchführung:

Die Valin-Klammer **18**, Natriumhydrid und Methyliodid werden in Acetonitril vorgelegt und drei Tage lang bei 90 °C erhitzt. Nach der Zugabe von Ethylacetat und Wasser werden die Phasen getrennt und die organische Phase noch zweimal mit Wasser und zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Dichlormethan/Ethylacetat/Methanol 75:25:1) gereinigt.

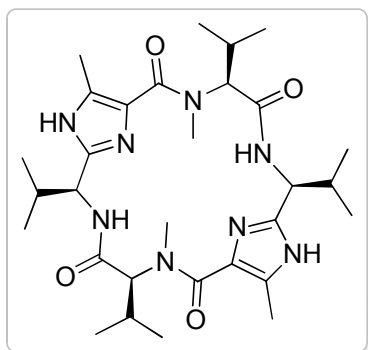
Ausbeute: 22 mg; 0.029 mmol; 70%.

Habitus: farbloser, harziger Feststoff

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3), δ [ppm]: 10.12 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9.8$ Hz, 2 H, NH), 7.33-7.31 (m, 6 H, H_{ar}), 7.04-7.02 (m, 4 H, H_{ar}), 5.30 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 16.9$ Hz, 2 H, CH_2), 5.23-5.19 (m, 4 H, CH_2 , NHCHCH), 4.33 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.9$ Hz, 2 H, NHCHCH), 2.94 (s, 6 H, CONCH_3), 2.36-2.32 (m, 2 H, $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 2.31 (s, 6 H, Imidazol- CH_3), 1.86-1.83 (m, 2 H, $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 0.87 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.72 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.70 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.68 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3), δ [ppm]: 169.4, 166.4, 148.0, 135.3, 132.0, 131.5, 129.0, 128.1, 126.0, 66.7, 49.9, 47.4, 33.8, 28.4, 25.5, 19.7, 19.3, 18.1, 17.8, 9.5.

Weitere Spektren s. o.

Entschützte methylierte Klammer 66Summenformel: $C_{30}H_{48}N_8O_4$

Molare Masse: 584.75 g/mol

Ansatz:

	m [mg]	M [g/mol]	n [mmol]	V [mL]
Methylierte Klammer 54	20	765.00	0.026	
Palladiumhydroxid/Aktivkohle	~50			
Methanol				20
Dichlormethan				1

Durchführung:

Die methylierte Klammer **54** wird in Dichlormethan aufgenommen und mit Methanol versetzt. Palladiumhydroxid/Aktivkohle wird zugefügt und die Mischung sechs Tage lang unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Der Katalysator wird über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Dichlormethan/Ethylacetat/Methanol 75:25:10) gereinigt.

Ausbeute: 11 mg; 0.019 mmol; 73%.

Habitus: weißer Feststoff

 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD), δ [ppm]:

10.62 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.5$ Hz, 2 H, NH), 5.12-5.08 (m, 2 H, NHCHCH), 4.74 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.5$ Hz, 2 H, NCHCH), 2.95 (s, 6 H, CONCH₃), 2.39 (s, 6 H, Imidazol-CH₃), 2.37-2.31 (m, 2 H, CHCH(CH₃)₂), 2.02-1.95 (m, 2 H, CHCH(CH₃)₂), 0.88 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 6 H, CH(CH₃)₂), 0.86 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.5$ Hz, 6 H, CH(CH₃)₂), 0.72 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.5$ Hz, 6 H, CH(CH₃)₂), 0.69 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 6 H, CH(CH₃)₂).

^{13}C -NMR (125 MHz, MeOD), δ [ppm]:

171.5, 168.2, 147.7, 134.2, 131.1, 67.9, 53.2, 36.1, 29.3, 26.9, 20.1, 19.8, 18.5, 18.4, 10.4.

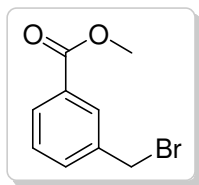
MS (ESI+), m/z (%): 585.39 (45), 607.38 (100).

HR-MS (ESI+): 585.3871 gef., 585.3947 ber. für $[\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{N}_8\text{O}_4]^+$; 607.3768 gef., 607.3691 ber. für $[\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{N}_8\text{O}_4\text{Na}]^+$.

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3435, 3199, 3045, 2962, 2929, 2874, 1662, 1604, 1534, 1436, 1401, 1221, 1063, 1036.

UV/VIS: $5 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Methanol, λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 218 (4.29), 247 (4.13).

5.3.10. Ethanodiphenylenbrücke 17

3-Brommethylbenzoesäuremethylester (62)Summenformel: $C_9H_9BrO_2$

Molare Masse: 229.07 g/mol

Ansatz:

	m [mg]	M [g/mol]	n [mmol]	V [mL]
3-Methylbenzoesäuremethylester	500	150.17	3.33	0.47
N-Bromsuccinimid	712	177.99	4.00	
N,N-Azobisisobutyronitril	~30	164.21		
Tetrachlorkohlenstoff				35

Durchführung:

Der Ester wird zusammen mit N-Bromsuccinimid in Tetrachlorkohlenstoff vorgelegt, mit einer Spatelspitze N,N-Azobis-iso-butyronitril versetzt und fünf Stunden bei 80 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird über Celite abfiltriert und mit wenig Tetrachlorkohlenstoff nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (n-Hexan/Ethylacetat 20:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 392 mg; 1.71 mmol; 51%.

Habitus: farblose Flüssigkeit

 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:

8.07-8.06 (m, 1 H, H_{ar}), 7.99-7.96 (m, 1 H, H_{ar}), 7.60-7.58 (m, 1 H, H_{ar}), 7.45-7.41 (m, 1 H, H_{ar}), 4.52 (s, 2 H, CH_2), 3.93 (s, 3 H, OCH_3).

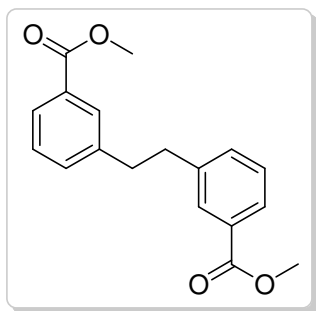
 $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:

166.5 (C_{quart} , $\text{C}=\text{O}$), 138.2 (C_{quart} , C_{ar}), 133.4 (C_{tert} , C_{ar}), 130.8 (C_{quart} , C_{ar}), 130.1 (C_{tert} , C_{ar}), 129.5 (C_{tert} , C_{ar}), 129.0 (C_{tert} , C_{ar}), 52.3 (C_{prim} , OCH_3), 32.5 (C_{sek} , CH_2).

GC-MS (EI+), m/z (%): 228 (1), 149 (100), 119 (16), 89 (20), 63 (10).

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3010, 2953, 2901, 2843, 1720, 1590.

UV/VIS: $3.65 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Dichlormethan, λ_{max} [nm] ($\lg \varepsilon$) = 227 (4.35).

1,2-Bis(3-methyloxycarbonylphenyl)ethan (63)Summenformel: $C_{18}H_{18}O_4$

Molare Masse: 298.33 g/mol

Ansatz:

	m [mg]	M [g/mol]	n [mmol]	V [mL]
3-Brommethylbenzoesäuremethylester (62)	216	229.07	0.943	
$(PPh_3)_3CoCl$	1000	881.24	1.132	
Toluol (trocken, entgast)				20

Durchführung:

Das Edukt **62** wird unter Argon in entgastem trockenen Toluol vorgelegt, unter Eisbadkühlung mit dem Cobalt-Reagenz versetzt und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 20:1) gereinigt.

Ausbeute: 35 mg; 0.117 mmol; 25%.

Habitus: weißer Feststoff

 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]:

7.89-7.87 (m, 4 H, H_{ar}), 7.34-7.33 (m, 4 H, H_{ar}), 3.92 (s, 6 H, OCH_3), 2.99 (s, 4 H, CH_2).

 ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$), δ [ppm]:

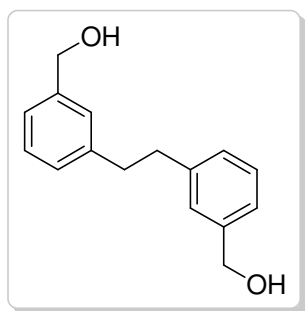
167.2 (C_{quart} , $C=O$), 141.5 (C_{quart} , C_{ar}), 133.1 (C_{tert} , C_{ar}), 130.3 (C_{quart} , C_{ar}), 129.5 (C_{tert} , C_{ar}), 128.4 (C_{tert} , C_{ar}), 127.4 (C_{tert} , C_{ar}), 52.1 (C_{prim} , OCH_3), 37.5 (C_{sek} , CH_2).

MS (ESI+), m/z (%): 299.13 (6), 321.11 (100), 619.24 (25).

HR-MS (ESI+): 299.1312 gef., 299.1278 ber. für $[\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_4]^+$; 321.1134 gef., 321.1097 ber. für $[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}]^+$.

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3076, 3031, 2960, 2931, 2864, 1720, 1585.

UV/VIS: $4.73 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Dichlormethan, λ_{max} [nm] ($\lg \varepsilon$) = 231 (4.37).

1,2-Bis(3-hydroxymethylphenyl)ethan (64)Summenformel: $C_{16}H_{18}O_2$

Molare Masse: 242.31 g/mol

Ansatz:

	m [mg]	M [g/mol]	n [mmol]	V [mL]
1,2-Bis(3-methyloxycarbonylphenyl)-ethan (63)	100	298.33	0.335	
LiAlH ₄ (2 M in THF)	127	37.95	3.350	1.7
Tetrahydrofuran (absolut)				30

Durchführung:

Die Verbindung **63** wird unter Argon in trockenen Tetrahydrofuran vorgelegt, unter Eiskühlung mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran versetzt und über Nacht gerührt. Zu der Mischung werden Ethylacetat und Wasser gegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase nochmals mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt.

Ausbeute: 65 mg; 0.268 mmol; 80%.

Habitus: weißer Feststoff

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ [ppm]:

7.30-7.27 (m, 2 H, **H_{ar}**), 7.19-7.18 (m, 2 H, **H_{ar}**), 7.13-7.12 (m, 2 H, **H_{ar}**), 7.09-7.08 (m, 2 H, **H_{ar}**), 4.63 (s, 4 H, **CH₂OH**), 2.92 (s, 4 H, **CH₂**).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ [ppm]:

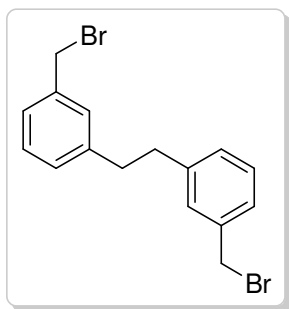
141.2 (**C_{quart}**, **C_{ar}**), 140.7 (**C_{quart}**, **C_{ar}**), 128.6 (**C_{tert}**, **C_{ar}**), 127.8 (**C_{tert}**, **C_{ar}**), 127.5 (**C_{tert}**, **C_{ar}**), 124.7 (**C_{tert}**, **C_{ar}**), 65.4 (**C_{sek}**, **CH₂OH**), 37.9 (**C_{sek}**, **CH₂**).

MS (ESI+), m/z (%): 243.14 (0), 265.12 (100).

HR-MS (ESI+): 265.1257 gef., 265.1199 ber. für $[\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}]^+$.

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3242, 3058, 3022, 2946, 2923, 2858, 1606, 1455.

UV/VIS: $1.24 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Dichlormethan, λ_{max} [nm] ($\lg \varepsilon$) = 225 (4.25).

1,2-Bis(3-bromomethylphenyl)ethan (16)Summenformel: $C_{16}H_{16}Br_2$

Molare Masse: 368.11 g/mol

Ansatz:

	m [mg]	M [g/mol]	n [mmol]	V [mL]
1,2-Bis(3-hydroxymethylphenyl)ethan (64)	48	242.31	0.198	
Thionylbromid	590	207.87	2.838	0.220
Chloroform				20

Durchführung:

Die Hydroxylverbindung **64** wird in Chloroform vorgelegt, mit Thionylbromid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zu der Mischung werden Chloroform und gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben. Nach zehnmütigem Rühren werden die Phasen getrennt und die organische Phase nochmals mit Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt.

Ausbeute: 57 mg; 0.155 mmol; 78%.

Habitus: gelblicher, harziger Feststoff

 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:

7.36-7.28 (m, 4 H, H_{ar}), 7.23-7.22 (m, 2 H, H_{ar}), 7.17-7.16 (m, 2 H, H_{ar}), 4.53 (s, 4 H, CH_2Br), 2.98 (s, 4 H, CH_2).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:

142.1 (C_{quart} , C_{ar}), 137.8 (C_{quart} , C_{ar}), 129.2 (C_{tert} , C_{ar}), 128.8 (C_{tert} , C_{ar}), 128.6 (C_{tert} , C_{ar}), 126.7 (C_{tert} , C_{ar}), 37.5 (C_{sek} , CH_2), 33.7 (C_{sek} , CH_2Br).

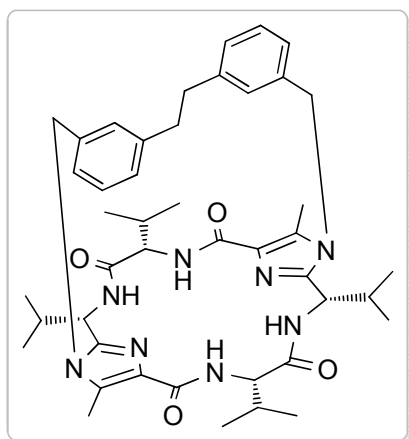
MS (ESI+), m/z (%): 301.08 (100), 368.97 (0), 390.95 (0.5).

HR-MS (ESI+): 390.9552 gef., 390.9491 ber. für $[\text{C}_{16}\text{H}_{16}^{81}\text{Br}_2\text{Na}]^+$.

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3102, 3058, 3014, 2950, 2926, 2860, 1607, 1588, 1485.

UV/VIS: $6.53 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Dichlormethan, λ_{max} [nm] ($\lg \varepsilon$) = 228 (4.20).

Überbrückte Klammer 17



Summenformel: $C_{44}H_{58}N_8O_4$

Molare Masse: 762.98 g/mol

Ansatz:

	m [mg]	M [g/mol]	n [mmol]	V [mL]
1,2-Bis(3-bromomethylphenyl)ethan (16)	14	368.11	0.038	
Valin-Klammer 1	20	556.70	0.036	
Cäsiumcarbonat	119	325.82	0.365	
Acetonitril				25

Durchführung:

Die Valin-Klammer **1** wird in Acetonitril gelöst, mit Cäsiumcarbonat versetzt und zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Bromverbindung **16** wird hinzugegeben und die Mischung drei Stunden lang bei 85 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand mit Ethylacetat und Wasser versetzt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Dichlormethan/Ethylacetat/Methanol 75:25:5) gereinigt.

Ausbeute: 7 mg; 0.009 mmol; 24%.

Habitus: weißer, harziger Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:

7.41 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.0$ Hz, 2 H, NH), 7.26-7.23 (m, 2 H, H_{ar}), 7.21 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$ Hz, 2 H, NH), 7.08-7.07 (m, 2 H, H_{ar}), 7.02-7.01 (m, 2 H, H_{ar}), 5.39 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 17.0$ Hz, 2 H, CH_2), 5.37 (s, 2 H, H_{ar}), 4.96-4.92 (m, 4 H, CH_2 , NHCHCH), 4.62-4.58 (m, 2 H, NHCHCH), 2.57-2.52 (m, 2 H, $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 2.44-2.40 (m, 2 H, CH_2), 2.37-2.33 (m, 2 H, $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$), 2.17 (s, 6 H, Imidazol- CH_3), 2.06-2.02 (m, 2 H, CH_2), 1.14-1.12 (m, 12 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.97-0.94 (m, 12 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:

171.2, 162.5, 146.0, 143.1, 135.7, 134.4, 130.3, 129.0, 127.8, 123.7, 123.5, 58.5, 51.2, 47.2, 39.9, 32.7, 30.9, 19.8, 18.9, 18.4, 17.1, 9.9.

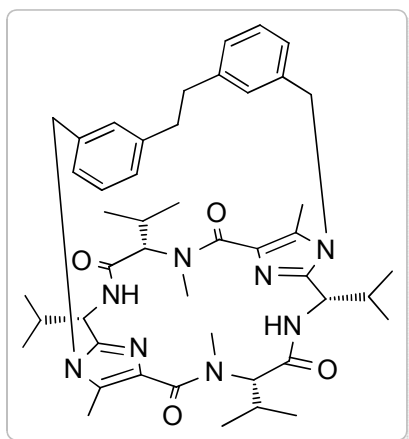
MS (ESI+), m/z (%): 763.48 (7), 785.46 (100).

HR-MS (ESI+): 763.4775 gef., 763.4654 ber. für $[\text{C}_{44}\text{H}_{59}\text{N}_8\text{O}_4]^+$; 785.4605 gef., 785.4473 ber. für $[\text{C}_{44}\text{H}_{58}\text{N}_8\text{O}_4\text{Na}]^+$.

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3386, 2962, 2930, 2873, 1662, 1593, 1498, 1458.

UV/VIS: $8.94 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Dichlormethan, λ_{max} [nm] ($\lg \varepsilon$) = 228 (4.31).

CD: $1 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Methanol, λ [nm] ($\Delta\varepsilon$ [$\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$]) = 222 (-98.23), 240 (21.48), 257 (-57.46).

5.3.11. Methylierte überbrückte Klammer 67

Summenformel: $C_{46}H_{62}N_8O_4$

Molare Masse: 791.04 g/mol

Ansatz:

	m [mg]	M [g/mol]	n [mmol]	V [mL]
Überbrückte Klammer 17	12	762.98	0.016	
Methyliodid	91	141.94	0.640	0.04
Natriumhydrid (60% in Weißöl)	26	23.99	0.640	
<i>N,N</i> -Dimethylformamid				5

Durchführung:

Die überbrückte Klammer 17 und Natriumhydrid werden in *N,N*-Dimethylformamid suspendiert, mit Methyliodid versetzt und über Nacht bei 100°C erhitzt. Kaliumacetat wird zugegeben und die Mischung drei weitere Stunden erhitzt. Nach der Zugabe von Ethylacetat und Wasser werden die Phasen getrennt und die organische Phase noch zweimal mit Wasser und zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Dichlormethan/Ethylacetat/Methanol 75:25:2) gereinigt.

Ausbeute: 2 mg; 0.003 mmol; 16%.

Habitus: weißer, harziger Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:

8.70 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.0$ Hz, 2 H, NH), 7.24-7.21 (m, 2 H, H_{ar}), 7.14-7.12 (m, 2 H, H_{ar}), 7.01-7.00 (m, 2 H, H_{ar}), 5.60 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 17.0$ Hz, 2 H, CH_2), 5.54 (s, 2 H, H_{ar}), 5.04-5.01 (m, 2 H, NHCHCH), 4.96 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 17.0$ Hz, 2 H, CH_2), 3.39 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 10.5$ Hz, 2 H, NCHCH), 2.89 (s, 6 H, NCH_3), 2.74-2.69 (m, 2 H, CH_2), 2.64-2.60 (m, 2 H, CHCH(CH_3)₂), 2.36-2.31 (m, 2 H, CH_2), 2.17-2.12 (m, 2 H, CHCH(CH_3)₂), 2.00 (s, 6 H, Imidazol- CH_3), 1.07 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 6 H, CH(CH_3)₂), 0.82 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 6 H, CH(CH_3)₂), 0.60 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.5$ Hz, 6 H, CH(CH_3)₂), 0.12 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.5$ Hz, 6 H, CH(CH_3)₂).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ [ppm]:

168.9, 168.4, 149.6, 142.4, 137.2, 133.5, 129.0, 127.6, 126.6, 123.9, 123.8, 67.7, 49.9, 46.6, 39.2, 33.9, 28.8, 25.9, 20.1, 19.0, 18.9, 18.8, 8.9.

MS (ESI+), m/z (%): 791.50 (14), 813.48 (100).

HR-MS (ESI+): 791.5063 gef., 791.4967 ber. für $[\text{C}_{46}\text{H}_{63}\text{N}_8\text{O}_4]^+$; 813.4876 gef., 813.4786 ber. für $[\text{C}_{46}\text{H}_{62}\text{N}_8\text{O}_4\text{Na}]^+$.

IR (ATR), $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3251, 2962, 2927, 2850, 1675, 1640, 1592, 1427, 1215, 1055, 748, 696.

UV/VIS: $5 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Methanol, λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 215 (4.61), 252 (4.06).

CD: $2.50 \cdot 10^{-5}$ mol/L in Methanol, λ [nm] ($\Delta\epsilon$ [$\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$]) = 223 (-103.39), 248 (-20.79), 259 (-27.65).

6. Literatur

- [1] a) K. H. Hellwich, *Stereochemie-Grundbegriffe*, 2. Auflage, Springer, **2007**.
b) G. H. Wagnière, *On Chirality and the Universal Asymmetry*, Wiley VCH, **2007**.
- [2] Lord Kelvin (W. Thomson), *The Baltimore Lectures* (revised edn. **1904**).
Siehe <http://chirality.ouvaton.org/research.htm>.
- [3] R. S. Cahn, Sir C. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 413-447.
- [4] J. Agustian, A. H. Kamaruddin, S. Bhatia, *Process Biochem.* **2010**, *45*, 1587-1604.
- [5] M. Kitamura, M. Tokunaga, T. Ohkuma, R. Noyori, *Org. Synth.* **1998**, *9*, 589.
- [6] a) E. Ziegler, G. Haberhauer, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *20*, 3432-3438.
b) M. Schnopp, G. Haberhauer, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *26*, 4458-4467.
c) Á. Pintér, G. Haberhauer, I. Hyla-Krispin, S. Grimme, *Chem. Commun.* **2007**, *36*, 3711-3713.
- [7] a) G. Haberhauer, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4476-4479.
b) G. Haberhauer, C. Kallweit, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2468-2471.
c) C. Tepper, G. Haberhauer, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8643-8647.
d) G. Haberhauer, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9474-9477.
e) G. Haberhauer, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6539-6543.
- [8] a) V. Balzani, M. Venturi, A. Credi, *Molecular Devices and Machines*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
b) E. R. Kay, D. A. Leigh, F. Zerbetto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 72-191.
c) Y. Shirai, J.-F. Morin, T. Sasaki, J. M. Guerrero, J. M. Tour, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 1043-1055.
d) D. A. Leigh, E. M. Parez, *Top. Curr. Chem.* **2006**, *265*, 185-208.
e) K. Kinbara, T. Aida, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1377-1400.
f) G. S. Kottas, L. I. Clarke, D. Horinek, J. Michl, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1281-1376.
g) C. Bustamante, D. Keller, G. Oster, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 412-420.
h) T. R. Kelly, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 514-522.
i) B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 504-513.

- j) S. Shinkai, M. Ikeda, A. Sugasaki, M. Takeuchi, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 494-503.
- k) J.-P. Collin, C. Dietrich-Buchecker, P. Gaviña, M. C. Jimenez-Molero, J. P. Sauvage, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 477-487.
- l) C. A. Schalley, F. Beizai, F. Vögtle, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 465-476.
- m) R. Ballardini, V. Balzani, A. Credi, M. D. Gandolfi, M. Venturi, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 445-455.
- n) A. R. Pease, J. O. Jeppesen, J. F. Stoddart, Y. Luo, C. P. Collier, J. R. Heath, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 433-444.
- [9] a) R. A. van Delden, M. K. J. ter Wiel, M. M. Pollard, J. Vicario, N. Koumura, B. L. Feringa, *Nature* **2005**, *437*, 1337-1340.
- b) D. Pijper, R. A. van Delden, A. Meetsma, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17612-17613.
- c) S. P. Fletcher, F. Dumur, M. M. Pollard, B. L. Feringa, *Science* **2005**, *310*, 80-82.
- d) N. Koumura, R. W. J. Zijlstra, R. A. van Delden, N. Harada, B. L. Feringa, *Nature* **1999**, *401*, 152-155.
- [10] a) F. Durola, J. Lux, J.-P. Sauvage, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4124-4134.
- b) A. Rescifina, C. Zagni, D. Iannazo, P. Merino, *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 448-481.
- c) S. Silvi, M. Venturi, A. Credi, *J. Mater. Chem.*, **2009**, *19*, 2279-2294.
- d) S. Silvi, E. C. Constable, C. E. Housecroft, J. E. Beves, E. L. Dunphy, M. Tomasulo, F. M. Raymo, A. Credi, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 178-185.
- e) P. L. Anelli, N. Spencer, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5131-5133.
- f) A. S. Lane, D. A. Leigh, A. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11092-11093.
- [11] a) Z. Zhou, C. Cao, Z. Yin, Q. Liu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1781-1784.
- b) C. Wang, D. Zhang, G. Zhang, J. Xiang, D. Zhu, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5680-5686.
- c) M. N. Chatterjee, E. R. Kay, D. A. Leigh, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4058-4073.
- d) B. L. Feringa, *Molecular Switches*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.

- [12] a) B. Branchi, V. Balzani, P. Ceroni, M. Campaña Kuchenbrandt, F.-G. Klärner, D. Bläser, R. Boese, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5839-5851.
 b) P. Talbiersky, F. Bastkowski, F.-G. Klaerner, T. Schrader, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9824-9828; c) S. Shinkai, T. Nakaji, T. Ogawa, K. Shigematsu, O. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 111-115.
- [13] a) T. Muraoka, K. Kinbara, T. Aida, *Chem. Commun.* **2007**, *14*, 1441-1443.
 b) T. Muraoka, K. Kinbara, T. Aida, *Nature* **2006**, *440*, 512-515.
 c) T. Muraoka, K. Kinbara, Y. Kobayashi, T. Aida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5612-5613.
- [14] a) S. Zahn, W. Reckien, B. Kirchner, H. Staats, J. Matthey, A. Lützen, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2572-2580.
 b) X. Jiang, B. G. Park, J. A. Riddle, B. J. Zhang, M. Pink, D. Lee, *Chem. Commun.*, **2008**, 6028-6030.
 d) J. C. Jeffery, C. R. Rice, L. P. Harding, C. J. Baylies, T. Riis-Johannssen, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5256-5271.
 e) P. Plitt, D. E. Gross, V. M. Lynch, J. L. Sessler, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1374-1381.
 f) T. R. Kelly, I. Tellitu, J. P. Sestelo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1866-1868.
 g) B. König, H. Hollnagel, B. Ahrens, P. G. Jones, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2538-2540.
 h) J. Rebek, Jr., *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 258-264.
 i) J. Rebek Jr., J. E. Trend, R. V. Wattley, S. Chakravorti, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4333-4337.
- [15] G. Haberhauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3635-3638.
- [16] a) P. Finocchiaro, D. Gust, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8172-8173.
 b) P. Finocchiaro, D. Gust, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3198-3205.
 c) K. Mislow, *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 26-33.
 d) C. Bolm, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5101-5104.
- [17] a) R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345-350.
 b) M. Berthod, G. Mignani, G. Woodward, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1801-1836.

-
- [18] a) C. Ogawa, M. Sugiura, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6491-6493.
b) M. Nakajima, S. Kotani, T. Ishizuka, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *46*, 157-159.
c) E. Tokuoka, S. Totani, H. Matsunaga, T. Ishizuka, S. Hashimoto, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2391-2392.
d) S. Kotani, S. Hashimoto, M. Nakajima, *Synlett* **2006**, 1116-1118.
- [19] a) J. Polowin, S. C. Mackie, M. C. Baird, *Organometallics* **1992**, *11*, 3724-3730.
b) S. E. Garner, A. G. Orpen, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1993**, 533-541.
c) H. Brunner, R. Oeschey, B. Nuber, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 941-944.
- [20] a) R. D. Baechler, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7012.
b) M. Culcasi, Y. Berchadski, G. Gronchi, P. Tordo, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 537-539.
c) H. A. Bent, *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 275-311.
d) R. D. Baechler, W. B. Farnham, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5686.
e) R. D. Baechler, W. B. Farnham, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3290.
f) A. Rauk, L. C. Allen, K. Mislow, *Angew. Chem.* **1970**, *82*, 453-468; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1970**, *9*, 400-414.
g) R. D. Baechler, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 773-774.
h) R. D. Baechler, J. D. Andose, J. Stackhouse, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8060-8065.
i) E. Magnusson, *Aust. J. Chem.* **1985**, *38*, 23-46.
j) O. I. Kolodiazhnyi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1279-1332.
- [21] a) T. Benincori, G. Celentano, T. Pilati, A. Ponti, S. Rizzo, F. Sannicolò, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6339-6342.
b) T. Benincori, A. Marchesi, P. R. Mussini, T. Pilati, A. Ponti, S. Rizzo, F. Sannicolò, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 86-93.
- [22] M. Schnopp, S. Ernst, G. Haberhauer, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 213-222.
- [23] a) E. Ziegler, *Prädeterminierung von Konfigurationen mittels peptidhaltiger Makrocyclen*, Dissertation, Universität Duisburg-Essen, **2010**.

- b) B. Schwarz, *Untersuchung der chiroptischen Eigenschaften cyclischer Azolpeptide*, Diplomarbeit, Universität Duisburg-Essen, **2011**.
- c) M. Schnopp, *Synthese pseudopeptidischer chiraler Plattformen als Rezeptoren für kleine Moleküle*, Dissertation, **2008**.
- [24] www-oc.chemie.uni-regensburg.de: Skript zur Vorlesung *NMR-Spektroskopie: Grundlagen und Anwendungen in der Organischen Chemie*, Stand: **2003**.
- [25] E. Riedel, C. Janiak, *Anorganische Chemie*, 7. Auflage, de Gruyter, **2007**.
- [26] a) P. Comba, N. Dovalil, G. Haberhauer, G. R. Hanson, Y. Kato, T. Taura, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2010**, *15*, 1129-1135.
- b) P. Comba, L. R. Gahan, G. Haberhauer, G. R. Hanson, C. J. Noble, B. Seibold, A. L. van den Brenk, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4393-4403.
- [27] K. Sato, T. Yoshimura, M. Shindo, K. Shishido, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 309-314.
- [28] C. Wilch, *Neuartige konfigurationsstabile Triarylphosphinoxide*, Diplomarbeit, Universität Duisburg-Essen, **2009**.
- [29] V. Ganesan, S. Shankar, M. Zalutsky, *Bioconjugate Chem.* **2001**, *12*, 786-797.
- [30] L. Kürti, B. Czako, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier, **2005**.
- [31] depts.washington.edu/eoopic/linkfiles/Freeze_Pump_Thaw.pdf
- [32] D. T. Davies, *Aromatische Heterocyclen*, VCH, **1995**.
- [33] T. W. Greene, P. G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, Wiley & Sons, **1998**.

7. Anhang

7.1. Abkürzungsverzeichnis

2D	zweidimensional
AIBN	Azobisisobutyronitril
Äq.	Äquivalente
ar	aromatisch
ber.	berechnet
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
CD	Circularer Dichroismus
CIP	Cahn-Ingold-Prelog
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DFT	Dichtefunktionaltheorie
d. h.	das heißt
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ESI	<i>Elektronensprayionisation</i>
<i>et al.</i>	<i>et alii</i>
EI	<i>electron ionization</i>
exp.	experimentell
FDPP	Pentafluordiphenylphosphinat
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
IR	Infrarot
M	molar
M ²⁺	zweiwertiges Metallion
<i>m</i> ABS	<i>meta</i> -Aminobenzoesäure
MS	Massenspektrometrie
n. b.	nicht bestimmbar
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i> (magnetische Kernresonanz)
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy

ppm	<i>parts per million</i>
prim	primär
quart	quartär
ref	Referenz
RT	Raumtemperatur
sek	sekundär
tert	tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
u. a.	unter anderem
usw.	und so weiter
UV	Ultraviolett
vgl.	vergleiche
VIS	Sichtbarer Bereich des Lichts
z. B.	zum Beispiel

7.2. Publikationen

- 1) „*Anion Recognition by Neutral Macrocyclic Azole Amides*“
M. Schnopp, S. Ernst, G. Haberhauer, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 213-222.
- 2) „*A Unidirectional Open–Close Mechanism of Metal-Ion-Driven Molecular Hinges with Adjustable Amplitude*“
S. Ernst, G. Haberhauer, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 13406-13416.
- 3) „*An Unexpected and Easy Way of Freezing the Configuration of a Triaryl Phosphane Oxide*“
G. Haberhauer, S. Ernst, C. Wilch, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 8643-8647.
- 4) Poster: „*Ion-Induced Closing and Opening of a Molecular Hinge*“
(ORCHEM 16, 01.-03.09.2008, Weimar, Deutschland)
- 5) Poster: „*Unidirectional Open-Close Mechanism of Metal Ion-Driven Molecular Hinges*“
(ISNA 13, 19.-24.07.2009, Luxembourg, Luxemburg)
- 6) Poster: „*Freezing the Configuration of Triarylphosphane Oxides by Using Chiral Cyclopeptides*“
(ESOC 17, 10.-16.07.2011, Hersonissos, Kreta, Griechenland)
- 7) Vortrag: „*Chiralitätskontrolle mittels cyclopeptidischer Klammern*“
(GdCh-Neujahrskolloquium 12.01.2011, Universität Duisburg-Essen)

7.4. Danksagung

Abschließend möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich danke...

...meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Gebhard Haberhauer für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die stetige Diskussions- und Hilfsbereitschaft sowie die Durchführung und das Bereitstellen der zahlreichen, hier verwendeten DFT-Rechnungen.

...Herrn Prof. Dr. Georg Jansen für die Übernahme des Zweitgutachtens.

...Frau Prof. Dr. Bettina Siebers für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes.

...dem gesamten Arbeitskreis Haberhauer für die angenehme Arbeitsatmosphäre und Hilfsbereitschaft. Besonders danke ich Christina Tepper, Christine Kallweit und Wulf Engelen für das kritische Korrekturlesen dieser Arbeit sowie viele fachliche Diskussionen. Großer Dank gilt auch Petra Schneider, die immer ein offenes Ohr für mich hatte und mich in schweren Zeiten unterstützt und motiviert hat.

...meinen Auszubildenden Katja Löppenberg und Anna-Christin Egemann für die tatkräftige Unterstützung im Labor.

...Herrn Dipl. Ing. Heinz Bandmann und Herrn Dr. Torsten Schaller für die Aufnahme der NMR-Spektren sowie hilfreiche Diskussionen. Torsten Schaller danke ich außerdem für die kritische Durchsicht des Strukturteils dieser Arbeit und heitere Rätselpausen.

...Herrn Klaus Kowski für die Unterstützung bei der Messung der IR-Spektren, für die Lösung technischer Probleme sowie die liebevolle Versorgung mit Schokolade und Keksen.

...Frau Ingeborg Reiter für die Hilfe bei allen bürokratischen Angelegenheiten.

...meinem Kickerteam für die zahlreichen Kickerrunden nach dem Mittagessen (der „Klassiker“ wird mir immer in guter Erinnerung bleiben) und meinem Badmintonteam für viele lustige Schlagabtausche.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern für die finanzielle Unterstützung während meines Studiums sowie für die stetige emotionale Unterstützung, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.